

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant : Susumu MUTO et al.
Appl. No: : Not Yet Assigned (U.S. National Phase of PCT/JP03/07128) **PCT Branch**
Filed : Concurrently Herewith (I.A. Filed June 5, 2003)
For : MEDICAMENT FOR TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES

CLAIM OF PRIORITY

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Applicant hereby claims the right of priority granted pursuant to 35 U.S.C. 119 and 365 based upon Japanese Application No. 2002-169640, filed June 11, 2002. The International Bureau already should have sent a certified copy of the Japanese application to the United States designated office. If the certified copy has not arrived, please contact the undersigned.

Respectfully submitted,
Susumu MUTO et al.


Bruce H. Bernstein
Reg. No. 29,027
Key 16
33,329

December 8, 2004
GREENBLUM & BERNSTEIN, P.L.C.
1950 Roland Clarke Place
Reston, VA 20191
(703) 716-1191

516293
REC'D PTO 08 DEC 2004

BEST AVAILABLE COPY

PCT/JP 03/07128

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

05.06.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

2002年 6月11日

出願番号
Application Number:

特願2002-169640

[ST. 10/C]:

[JP 2002-169640]

REC'D 25 JUL 2003	
WIPO	PCT

出願人
Applicant(s):

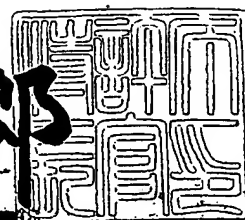
株式会社医薬分子設計研究所

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 7月 9日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



【書類名】 特許願

【整理番号】 A21311M

【提出日】 平成14年 6月11日

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

【住所又は居所】 東京都小金井市緑町 1-6-7 メイプルコーポ B 2 0
2

【氏名】 武藤 進

【発明者】

【住所又は居所】 東京都文京区本郷 5-16-6

【氏名】 板井 昭子

【特許出願人】

【識別番号】 597051148

【氏名又は名称】 株式会社医薬分子設計研究所

【代理人】

【識別番号】 110000109

【氏名又は名称】 特許業務法人特許事務所サイクス

【代表者】 今村 正純

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 170347

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0205221

【ブルーフの要否】 要

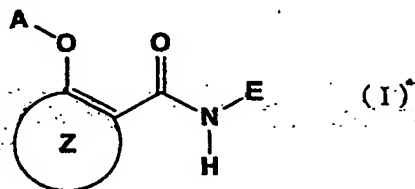
【書類名】 明細書

【発明の名称】 アルツハイマー症治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (I) :

【化 1】



(式中、

Aは、水素原子又はアセチル基を表し、

Eは、2, 5-ジ置換若しくは3, 5-ジ置換基フェニル基、又は置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基（ただし、該ヘテロアリール基が、①式 (I) 中の-C(=O)NH-基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基である場合を除く）を表し、

環Zは、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-C(=O)NH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン、又は式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-C(=O)NH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーンを表す）で表される化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む、アルツハイマー症の予防及び／又は治療のための医薬。

【請求項 2】 請求項 1 に記載の一般式 (I) で表される化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む、てんかんの予防及び／又は治療のための医薬。

【請求項 3】 Aが水素原子である請求項 1 又は 2 に記載の医薬。

【請求項4】 環Zが、 $C_6 \sim C_{10}$ のアレーン（該アレーンは、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい）、又は5ないし10員のヘテロアレーン（該ヘテロアレーンは、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい）である請求項1ないし3のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項5】 環Zが、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環、又は式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいナフタレン環である請求項4に記載の医薬。

【請求項6】 環Zが、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にハロゲン原子をさらに有するベンゼン環である請求項5に記載の医薬。

【請求項7】 環Zが、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいナフタレン環である請求項6に記載の医薬。

【請求項8】 Eが、2, 5-ジ置換又は3, 5-ジ置換フェニル基である請求項1ないし7のいずれか1項に記載の医薬。

○【請求項9】 Eが、2, 5-ジ置換フェニル基（該置換基のうち少なくとも1個はトリフルオロメチル基である）、又は3, 5-ジ置換フェニル基（該置換基のうち少なくとも1個はトリフルオロメチル基である）である請求項8に記載の医薬。

【請求項 10】 E が 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル基である請求項 9 に記載の医薬。

【請求項 11】 E が、置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基 (ただし、該ヘテロアリール基が、①式 (I) 中の $-CONH-$ 基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基である場合を除く) である請求項 1 ないし 7 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 12】 E が、置換基を有していてもよい 5 員の単環式ヘテロアリール基 (ただし、該ヘテロアリール基が無置換のチアゾール-2-イル基である場合を除く) である請求項 11 に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はアルツハイマー症又はてんかんの予防及び／又は治療のための医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

アルツハイマー症は老人性痴呆症を含む神経編成疾患であり、その患者の脳の特徴的な病理変化は、神経細胞の脱落による脳の萎縮、神経細胞内に繊維状の物質が蓄積した神経原繊維変化、大脳皮質の広範な部分に老人斑とよばれる斑状の蓄積物の存在である。現在では、老人斑に蓄積している蛋白質が $A\beta$ (β -アミロイド) であることから、 $A\beta$ の何らかの原因による蓄積がアルツハイマー症の原因ではないかと言われている (アミロイド仮説)。すなわち、脳内の $A\beta$ の濃度が増大して凝集沈着することにより老人斑が形成され、凝集した $A\beta$ は神経細胞に作用して神経細胞死と神経原繊維変化を惹き起こすというものである。実際に $A\beta$ は神経細胞にアポトーシスを惹起することが報告されている (J. Neurosci., vol.21, RC118(2001))。よって、 $A\beta$ の蓄積による神経細胞死及び神経原繊維変化の防止はアルツハイマー症の治療の有効な手段となることが期待できる。

【0003】

アルツハイマー症患者の脳内ではCOX（シクロオキシゲナーゼ）及びA β 前駆蛋白のプロモーター領域の活性が上昇しており、その上昇がNF- κ B（Nuclear Factor- κ B）の活性化によるものであると考えられている。脳内でのCOXの上昇は炎症を惹き起こし、A β 前駆蛋白のプロモーター領域の活性の上昇は、A β を発現増殖させ細胞死を惹き起こすと考えられる。またNF- κ Bは、神経細胞の可塑性に深く関係していると考えられることから、NF- κ Bがアルツハイマー症の発症に深く関わっていると考えられており、抗炎症剤及びNF- κ B阻害作用を持つ薬剤によるアルツハイマー症の治療も検討されている（J. Pain Symptom Manage, Vol.23, S35-40(2002)、Neuroreport, May 25;12(7):1449-1452(2001)、J. Clin. Invest., Vol.107, 135-142(2001)）。

【0004】

しかしながら、神経細胞にA β を作用させるとNF- κ B以外にAP-1（Activated Protein-1）も活性化されることが報告されており（J. Neurosci., vol.21, RC118(2001)）、さらに最近の研究から、AP-1の活性化はアポトーシスを惹起し、NF- κ Bの活性化は細胞を保護し細胞死を抑制すると考えられているところから、NF- κ Bの選択的な活性化阻害はアポトーシスを促進させ、アルツハイマー症の症状の悪化を招く可能性があると考えられる（J. Clin. Invest., Vol.107, 247-254(2001)、Cell Tissue Res., Vol.301, 173-187(2000)、J. Biol. Chem., Vol.275, 15114-15121(2000)）。従って、A β の蓄積やA β による神経細胞死及び神経原繊維変化の防止のためには、NF- κ BのみならずAP-1の活性化も同時に抑制する必要があると考えられる。実際にAP-1の活性化を抑制すると、紫外線照射や酸化的刺激によるアポトーシスが抑制されることが報告されており（J. Biol. Chem., Vol.276, 12697-12701(2001)、Mol. Cell Biol., Vol.21, 3012-3024(2001)）、AP-1の活性化抑制がA β による神経細胞のアポトーシスの抑制にも効果的であることが期待される。

【0005】

アルツハイマー症と同じく、脳に関する疾患であるてんかんでは、脳内の興奮性に働くグルタミン酸と抑制性に働く γ -アミノ酪酸のバランスの崩壊による大脳の異常興奮により発作が惹き起こされることが考えられている。その際にAP-1が

海馬や大脳皮質で活性化されていると考えられており (Yakugaku Zasshi, Vol.119, 510-518(1999))、また、グルタミン酸レセプターのアゴニストであるカニン酸をラットまたはマウスに投与するとNF- κ Bも海馬で活性化されることが報告されていることから (Neuroscience, Vol.94, 83-91(1999))、NF- κ B及びAP-1の阻害剤は、てんかんの発作の予防及び／又は治療に有効であると考えられる。

【0006】

一方、N-フェニルサリチルアミド誘導体は、米国特許第4358443号明細書に植物成長阻害剤として開示されており、医薬としては、EP221211号公報、特開昭62-99329号公報、及び米国特許第6117859号明細書に抗炎症剤としての開示がある。また、国際公開WO99/65449ではNF- κ B阻害剤として開示されており、WO99/65449中で抗アルツハイマー症薬としての用途についても示唆されている。しかしながら、同刊行物には、N-フェニルサリチルアミド誘導体がアルツハイマー症の予防又は治療に有効であることを示す直接的なデータは何一つ示されておらず、また、AP-1 (Activated Protein-1) 活性化抑制作用についての記述もない。

【0007】

【発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段】

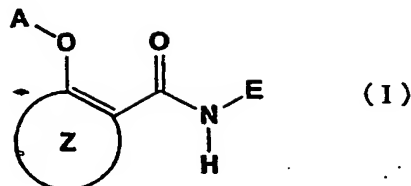
本発明の課題は、アルツハイマー症又はてんかんの予防及び／又は治療のための医薬を提供することにある。本発明者らは、種々のN-アリアルサリチルアミド誘導体及びその類縁体であるとドロキシアリアル誘導体について、TNF- α 刺激下でのNF- κ B活性化抑制作用及びTNF- α 刺激下でのAP-1活性化抑制作用をレポーターアッセイ法にて検討した結果、本発明の化合物にはNF- κ B抑制作用に加えAP-1活性化抑制活性があることを見出した。この知見を基にして、本発明者らは、上記化合物についてアルツハイマー症及びてんかん病態モデル動物での有効性を確認して本発明を完成するに至った。

【0008】

すなわち、本発明は、

(1) 下記一般式 (I) :

【化 2】



(式中、

Aは、水素原子又はアセチル基を表し、

Eは、2, 5-ジ置換若しくは3, 5-ジ置換基フェニル基、又は置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基（ただし、該ヘテロアリール基が、①式 (I) 中の -CONH- 基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基である場合を除く）を表し、

環Zは、式 -O-A （式中、Aは上記定義と同義である）及び式 -CONH-E （式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン、又は式 -O-A （式中、Aは上記定義と同義である）及び式 -CONH-E （式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーンを表す）で表される化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、アルツハイマー症の予防及び／又は治療のための医薬を提供するものである。また、本発明により、上記一般式 (I) で表される化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む、てんかんの予防及び／又は治療のための医薬も提供される。

【0009】

本発明の好ましい医薬としては、

(2) Aが、水素原子である化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(3) 環Zが、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ のアレーン（該アレーンは、式 -O-A （式中、Aは

一般式 (I) における定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、Eは一般式 (I) における定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい)、又は5ないし10員のヘテロアレーン (該ヘテロアレーンは、式-O-A (式中、Aは一般式 (I) における定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、Eは一般式 (I) における定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい) である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(4) 環Zが、式-O-A (式中、Aは一般式 (I) における定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、Eは一般式 (I) における定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環、又は式-O-A (式中、Aは一般式 (I) における定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、Eは一般式 (I) における定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいナフタレン環である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

【0010】

(5) 環Zが、式-O-A (式中、Aは一般式 (I) における定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、Eは一般式 (I) における定義と同義である) で表される基の他にハロゲン原子をさらに有するベンゼン環である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(6) 環Zが、式-O-A (式中、Aは一般式 (I) における定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、Eは一般式 (I) における定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいナフタレン環である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(7) Eが、2, 5-ジ置換又は3, 5-ジ置換基フェニル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物から

なる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(8) Eが、2, 5-ジ置換フェニル基（該置換基のうち少なくとも1個はトリフルオロメチル基である）、又は3, 5-ジ置換フェニル基（該置換基のうち少なくとも1個はトリフルオロメチル基である）である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

【0011】

(9) Eが、3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(10) Eが、置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基（ただし、該ヘテロアリール基が、①式（I）中の-CONH-基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基である場合を除く）である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(11) Eが、置換基を有していてもよい5員の単環式ヘテロアリール基（ただし、該ヘテロアリール基が、無置換のチアゾール-2-イル基である場合を除く）である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬を挙げることができる。

【0012】

別の観点からは、本発明により、上記の(1)～(11)の医薬の製造のための上記の各物質の使用が提供される。また、本発明により、アルツハイマー症の予防及び／又は治療方法であって、上記の各物質の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法、並びにてんかんの予防及び／又は治療方法であって、上記の各物質の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

【0013】

【発明の実施の形態】

本明細書において用いられる用語の意味は以下の通りである。

「ハロゲン原子」としては、特に言及する場合を除き、弗素原子、塩素原子、臭素原子、又は沃素原子のいずれを用いてもよい。

「炭化水素基」としては、例えば、脂肪族炭化水素基、アリール基、アリーレン基、アラルキル基、架橋環式炭化水素基、スピロ環式炭化水素基、及びテルペン系炭化水素等が挙げられる。

「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキリデン基等の直鎖状又は分枝鎖状の1価若しくは2価の非環式炭化水素基；シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基、シクロアルキル-アルキル基、シクロアルキレン基、シクロアルケニレン基等の飽和又は不飽和の1価若しくは2価の脂環式炭化水素基等が挙げられる。

【0014】

「アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、ネオペンチル、1, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、*n*-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、1-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル、*n*-ウンデシル、*n*-ドデシル、*n*-トリデシル、*n*-テトラデシル、*n*-ペンタデシル等のC₁~C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基が挙げられる。

【0015】

「アルケニル基」としては、例えば、ビニル、プロパー-1-エン-1-イル、アリル、イソプロペニル、ブター-1-エン-1-イル、ブター-2-エン-1-イル、ブター-3-エン-1-イル、2-メチルプロパー-2-エン-1-イル、1-メ

チルプロパー2-エン-1-イル、ペンター1-エン-1-イル、ペンター2-エン-1-イル、ペンター3-エン-1-イル、ペンター4-エン-1-イル、3-メチルプター2-エン-1-イル、3-メチルプター3-エン-1-イル、ヘキサ-1-エン-1-イル、ヘキサ-2-エン-1-イル、ヘキサ-3-エン-1-イル、ヘキサ-4-エン-1-イル、ヘキサ-5-エン-1-イル、4-メチルペンター3-エン-1-イル、4-メチルペンター3-エン-1-イル、ヘプター1-エン-1-イル、ヘプター6-エン-1-イル、オクター1-エン-1-イル、オクター7-エン-1-イル、ノナー1-エン-1-イル、ノナー8-エン-1-イル、デカー1-エン-1-イル、デカー9-エン-1-イル、ウンデカー1-エン-1-イル、ウンデカー10-エン-1-イル、ドデカー1-エン-1-イル、ドデカー11-エン-1-イル、トリデカー1-エン-1-イル、トリデカー12-エン-1-イル、テトラデカー1-エン-1-イル、テトラデカー13-エン-1-イル、ペンタデカー1-エン-1-イル、ペンタデカー14-エン-1-イル等のC₂~C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル基が挙げられる。

【0016】

「アルキニル基」としては、例えば、エチニル、プロパー1-イン-1-イル、プロパー2-イン-1-イル、プター1-イン-1-イル、プター3-イン-1-イル、1-メチルプロパー2-イン-1-イル、ペンター1-イン-1-イル、ペンター4-イン-1-イル、ヘキサ-1-イン-1-イル、ヘキサ-5-イン-1-イル、ヘプター1-イン-1-イル、ヘプター6-イン-1-イル、オクター1-イン-1-イル、オクター7-イン-1-イル、ノナー1-イン-1-イル、ノナー8-イン-1-イル、デカー1-イン-1-イル、デカー9-イン-1-イル、ウンデカー1-イン-1-イル、ウンデカー10-イン-1-イル、ドデカー1-イン-1-イル、ドデカー11-イン-1-イル、トリデカー1-イン-1-イル、トリデカー12-イン-1-イル、テトラデカー1-イン-1-イル、テトラデカー13-イン-1-イル、ペンタデカー1-イン-1-イル、ペンタデカー14-イン-1-イル等のC₂~C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル基が挙げられる。

【0017】

「アルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、エタン-1, 1-ジイル、プロパン-1, 3-ジイル、プロパン-1, 2-ジイル、プロパン-2, 2-ジイル、ブタン-1, 4-ジイル、ペンタン-1, 5-ジイル、ヘキサン-1, 6-ジイル、1, 1, 4, 4-テトラメチルブタン-1, 4-ジイル等のC₁~C₈の直鎖状又は分枝鎖状のアルキレン基が挙げられる。

「アルケニレン基」としては、例えば、エテン-1, 2-ジイル、プロペン-1, 3-ジイル、ブタ-1-エン-1, 4-ジイル、ブタ-2-エン-1, 4-ジイル、2-メチルプロペン-1, 3-ジイル、ペンタ-2-エン-1, 5-ジイル、ヘキサ-3-エン-1, 6-ジイル等のC₁~C₆の直鎖状又は分枝鎖状のアルキレン基が挙げられる。

「アルキリデン基」としては、例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン、イソプロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン等のC₁~C₆の直鎖状又は分枝鎖状のアルキリデン基が挙げられる。

「シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等のC₃~C₈のシクロアルキル基が挙げられる。

なお、上記「シクロアルキル基」は、ベンゼン環、ナフタレン環等と縮環していてもよく、例えば、1-インダニル、2-インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル等の基が挙げられる。

【0018】

「シクロアルケニル基」としては、例えば、2-シクロプロペン-1-イル、2-シクロブテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等のC₃~C₆のシクロアルケニル基が挙げられる。

なお、上記「シクロアルケニル基」は、ベンゼン環、ナフタレン環等と縮環していてもよく、例えば、1-インダニル、2-インダニル、1, 2, 3, 4-テト

ラヒドロナフタレン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル、1-インデニル、2-インデニル等の基が挙げられる。

「シクロアルカンジエニル基」としては、例えば、2, 4-シクロペンタンジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサンジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサンジエン-1-イル等のC₅~C₆のシクロアルカンジエニル基が挙げられる。

なお、上記「シクロアルカンジエニル基」は、ベンゼン環、ナフタレン環等と縮環していてもよく、例えば、1-インデニル、2-インデニル等の基が挙げられる。

【0019】

「シクロアルキル-アルキル基」としては、「アルキル基」の1つの水素原子が、「シクロアルキル基」で置換された基が挙げられ、例えば、シクロプロピルメチル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、3-シクロプロピルプロピル、4-シクロプロピルブチル、5-シクロプロピルペンチル、6-シクロプロピルヘキシル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘキシルブチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル、6-シクロオクチルヘキシル等のC₄~C₁₄のシクロアルキル-アルキル基が挙げられる。

「シクロアルキレン基」としては、例えば、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイル、シクロブタン-1, 1-ジイル、シクロブタン-1, 2-ジイル、シクロブタン-1, 3-ジイル、シクロペンタン-1, 1-ジイル、シクロペンタン-1, 2-ジイル、シクロペンタン-1, 3-ジイル、シクロヘキサン-1, 1-ジイル、シクロヘキサン-1, 2-ジイル、シクロヘキサン-1, 3-ジイル、シクロヘキサン-1, 4-ジイル、シクロヘプタン-1, 1-ジイル、シクロヘプタン-1, 2-ジイル、シクロオクタン-1, 1-ジイル、シクロオクタン-1, 2-ジイル等のC₃~C₈のシクロアルキレン基が挙げられる。

【0020】

「シクロアルケニレン基」としては、例えば、2-シクロプロペン-1, 1-ジ

イル、2-シクロブテン-1, 1-ジイル、2-シクロペンテン-1, 1-ジイル、3-シクロペンテン-1, 1-ジイル、2-シクロヘキセン-1, 1-ジイル、2-シクロヘキセン-1, 2-ジイル、2-シクロヘキセン-1, 4-ジイル、3-シクロヘキセン-1, 1-ジイル、1-シクロブテン-1, 2-ジイル、1-シクロペンテン-1, 2-ジイル、1-シクロヘキセン-1, 2-ジイル等のC₃~C₆のシクロアルケニレン基が挙げられる。

「アリール基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等のC₆~C₁₄のアリール基が挙げられる。

なお、上記「アリール基」は、上記「C₃~C₈のシクロアルキル基」、「C₃~C₆のシクロアルケニル基」、又は「C₅~C₆のシクロアルカンジエニル基」等と縮環していてもよく、例えば、4-インダニル、5-インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-5-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-6-イル、3-アセナフテニル、4-アセナフテニル、インデン-4-イル、インデン-5-イル、インデン-6-イル、インデン-7-イル、4-フェナレニル、5-フェナレニル、6-フェナレニル、7-フェナレニル、8-フェナレニル、9-フェナレニル等の基が挙げられる。

【0021】

「アリーレン基」としては、例えば、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン、ナフタレン-1, 2-ジイル、ナフタレン-1, 3-ジイル、ナフタレン-1, 4-ジイル、ナフタレン-1, 5-ジイル、ナフタレン-1, 6-ジイル、ナフタレン-1, 7-ジイル、ナフタレン-1, 8-ジイル、ナフタレン-2, 3-ジイル、ナフタレン-2, 4-ジイル、ナフタレン-2, 5-ジイル、ナフタレン-2, 6-ジイル、ナフタレン-2, 7-ジイル、ナフタレン-2, 8-ジイル、アントラセン-1, 4-ジイル等のC₆~C₁₄のアリーレン基が挙げられる。

「アラルキル基」としては、「アルキル基」の1つの水素原子が、「アリール基」で置換された基が挙げられ、例えば、ベンジル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、アントラセニルメチル、フェナントレニルメチル、アセナフチレ

ニルメチル、ジフェニルメチル、1-フェネチル、2-フェネチル、1-(1-ナフチル)エチル、1-(2-ナフチル)エチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル、3-フェニルプロピル、3-(1-ナフチル)プロピル、3-(2-ナフチル)プロピル、4-フェニルブチル、4-(1-ナフチル)ブチル、4-(2-ナフチル)ブチル、5-フェニルペンチル、5-(1-ナフチル)ペンチル、5-(2-ナフチル)ペンチル、6-フェニルヘキシル、6-(1-ナフチル)ヘキシル、6-(2-ナフチル)ヘキシル等のC₇~C₁₆のアラルキル基が挙げられる。

【0022】

「架橋環式炭化水素基」としては、例えば、ビシクロ[2.1.0]ペンチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.1]オクチル、アダマンチル等の基が挙げられる。

「スピロ環式炭化水素基」、としては、例えば、スピロ[3.4]オクチル、スピロ[4.5]デカー-1, 6-ジエニル等の基が挙げられる。

「テルペン系炭化水素」としては、例えば、ゲラニル、ネリル、リナリル、フィチル、メンチル、ボルニル等の基が挙げられる。

「ハロゲン化アルキル基」としては、「アルキル基」の1つの水素原子が「ハロゲン原子」で置換された基が挙げられ、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ブロモメチル、ジブロモメチル、トリブロモメチル、ヨードメチル、ジヨードメチル、トリヨードメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、ヘプタフルオロプロピル、ヘプタフルオロイソプロピル、ノナフルオロブチル、パーフルオロヘキシル等の1乃至13個のハロゲン原子で置換されたC₁~C₆の直鎖状又は分枝鎖状のハロゲン化アルキル基が挙げられる。

【0023】

「ヘテロ環基」としては、例えば、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1乃至3種を少なくとも1個含む単環式又は縮合多環式ヘテロアリール基、並びに、環系を構成する原

子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1乃至3種を少なくとも1個含む単環式又は縮合多環式非芳香族ヘテロ環基が挙げられる。

「単環式ヘテロアリール基」としては、例えば、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、5-ピラゾリル、（1, 2, 3-オキサジアゾール）-4-イル、（1, 2, 3-オキサジアゾール）-5-イル、（1, 2, 4-オキサジアゾール）-3-イル、（1, 2, 4-オキサジアゾール）-5-イル、（1, 2, 5-オキサジアゾール）-3-イル、（1, 2, 5-オキサジアゾール）-4-イル、（1, 3, 4-オキサジアゾール）-2-イル、（1, 3, 4-オキサジアゾール）-5-イル、フラザニル、（1, 2, 3-チアジアゾール）-4-イル、（1, 2, 3-チアジアゾール）-5-イル、（1, 2, 4-チアジアゾール）-3-イル、（1, 2, 4-チアジアゾール）-5-イル、（1, 2, 5-チアジアゾール）-3-イル、（1, 2, 5-チアジアゾール）-4-イル、（1, 3, 4-チアジアゾール）-2-イル、（1, 3, 4-チアジアゾール）-5-イル、（1H-1, 2, 3-トリアゾール）-1-イル、（1H-1, 2, 3-トリアゾール）-4-イル、（1H-1, 2, 3-トリアゾール）-5-イル、（2H-1, 2, 3-トリアゾール）-2-イル、（2H-1, 2, 3-トリアゾール）-4-イル、（1H-1, 2, 4-トリアゾール）-1-イル、（1H-1, 2, 4-トリアゾール）-3-イル、（1H-1, 2, 4-トリアゾール）-5-イル、（4H-1, 2, 4-トリアゾール）-3-イル、（4H-1, 2, 4-トリアゾール）-4-イル、（1H-テトラゾール）-1-イル、（1H-テトラゾール）-5-イル、（2H-テトラゾール）-2-イル、（2H-テトラゾール）-5-イル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル

ル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、2-ピラジニル、(1, 2, 3-トリアジン)-4-イル、(1, 2, 3-トリアジン)-5-イル、(1, 2, 4-トリアジン)-3-イル、(1, 2, 4-トリアジン)-5-イル、(1, 2, 4-トリアジン)-6-イル、(1, 3, 5-トリアジン)-2-イル、1-アゼピニル、1-アゼピニル、2-アゼピニル、3-アゼピニル、4-アゼピニル、(1, 4-オキサゼピン)-2-イル、(1, 4-オキサゼピン)-3-イル、(1, 4-オキサゼピン)-5-イル、(1, 4-オキサゼピン)-6-イル、(1, 4-オキサゼピン)-7-イル、(1, 4-チアゼピン)-2-イル、(1, 4-チアゼピン)-3-イル、(1, 4-チアゼピン)-5-イル、(1, 4-チアゼピン)-6-イル、(1, 4-チアゼピン)-7-イル等の5乃至7員の単環式ヘテロアリール基が挙げられる。

【0024】

「縮合多環式ヘテロアリール基」としては、例えば、2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニル、4-ベンゾフラニル、5-ベンゾフラニル、6-ベンゾフラニル、7-ベンゾフラニル、1-イソベンゾフラニル、4-イソベンゾフラニル、5-イソベンゾフラニル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ[b]チエニル、5-ベンゾ[b]チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル、1-ベンゾ[c]チエニル、4-ベンゾ[c]チエニル、5-ベンゾ[c]チエニル、1-インドリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル、(2H-イソインドール)-1-イル、(2H-イソインドール)-2-イル、(2H-イソインドール)-4-イル、(2H-イソインドール)-5-イル、(1H-インダゾール)-1-イル、(1H-インダゾール)-3-イル、(1H-インダゾール)-4-イル、(1H-インダゾール)-5-イル、(1H-インダゾール)-6-イル、(1H-インダゾール)-7-イル、(2H-インダゾール)-1-イル、(2H-インダゾール)-2-イル、(2H-インダゾール)-4-イル、(2H-インダゾール)-5-イル、2-ベンゾオキサゾリル、2-ベンゾオキサゾリル、4-ベンゾオキサゾリル、5-ベンゾオキサゾリル、6-ベンゾオキサゾリル、7-ベンゾオキサゾリル

リル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) - 3-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) - 4-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) - 5-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) - 6-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) - 7-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) - 3-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) - 4-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) - 5-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) - 6-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) - 7-イル、2-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル、7-ベンゾチアゾリル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) - 3-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) - 4-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) - 5-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) - 6-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) - 7-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) - 3-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) - 4-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) - 5-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) - 6-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) - 7-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 4-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 5-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 6-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 7-イル、(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 4-イル、(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 5-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) - 4-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) - 5-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) - 6-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) - 7-イル、(2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール) - 4-イル、(2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール) - 5-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 1-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 4-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 5-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 6-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 7-イル、(2H-ベンゾトリアゾール) - 2-イル、(2H-ベンゾトリアゾール) - 4-イル、(2H-ベンゾトリアゾール) - 5-イル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノ

リル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル、3-シンノリ
ニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリ
ニル、8-シンノリニル、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリ
ニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル、2-キノキサ
リニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル、1-フタラジニル、5-フ
タラジニル、6-フタラジニル、2-ナフチリジニル、3-ナフチリジニル、4
-ナフチリジニル、2-プリニル、6-プリニル、7-プリニル、8-プリニル
、2-プテリジニル、4-プテリジニル、6-プテリジニル、7-プテリジニル
、1-カルバゾリル、2-カルバゾリル、3-カルバゾリル、4-カルバゾリル
、9-カルバゾリル、2-(α -カルボリニル)、3-(α -カルボリニル)、
4-(α -カルボリニル)、5-(α -カルボリニル)、6-(α -カルボリニ
ル)、7-(α -カルボリニル)、8-(α -カルボリニル)、9-(α -カル
ボリニル)、1-(β -カルボニリル)、3-(β -カルボニリル)、4-(β
-カルボニリル)、5-(β -カルボニリル)、6-(β -カルボニリル)、7
-(β -カルボニリル)、8-(β -カルボニリル)、9-(β -カルボニリル
)、1-(γ -カルボリニル)、2-(γ -カルボリニル)、4-(γ -カルボ
リニル)、5-(γ -カルボリニル)、6-(γ -カルボリニル)、7-(γ -
カルボリニル)、8-(γ -カルボリニル)、9-(γ -カルボリニル)、1-
アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-
アクリジニル、1-フェノキサジニル、2-フェノキサジニル、3-フェノキサ
ジニル、4-フェノキサジニル、10-フェノキサジニル、1-フェノチアジニ
ル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル、1
0-フェノチアジニル、1-フェナジニル、2-フェナジニル、1-フェナント
リジニル、2-フェナントリジニル、3-フェナントリジニル、4-フェナント
リジニル、6-フェナントリジニル、7-フェナントリジニル、8-フェナント
リジニル、9-フェナントリジニル、10-フェナントリジニル、2-フェナン
トロリニル、3-フェナントロリニル、4-フェナントロリニル、5-フェナン
トロリニル、6-フェナントロリニル、7-フェナントロリニル、8-フェナン
トロリニル、9-フェナントロリニル、10-フェナントロリニル、1-チアン

トレニル、2-チアントレニル、1-インドリジニル、2-インドリジニル、3-インドリジニル、5-インドリジニル、6-インドリジニル、7-インドリジニル、8-インドリジニル、1-フェノキサチイニル、2-フェノキサチイニル、3-フェノキサチイニル、4-フェノキサチイニル、チエノ〔2, 3-b〕フリル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリダジニル等の8乃至14員の縮合多環式ヘテロアリアル基が挙げられる。

【0025】

「単環式非芳香族ヘテロ環基」としては、例えば、1-アジリジニル、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-テトラヒドロフリル、3-テトラヒドロフリル、チオラニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、1-(2-ピロリニル)、1-(2-イミダゾリニル)、2-(2-イミダゾリニル)、1-(2-ピラゾリニル)、3-(2-ピラゾリニル)、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-ホモピペリジニル、2-テトラヒドロピラニル、モルホリン、(チオモルホリン)-4-イル、1-ピペラジニル、1-ホモピペラジニル等の3乃至7員の飽和若しくは不飽和の単環式非芳香族ヘテロ環基が挙げられる。

【0026】

「縮合多環式非芳香族ヘテロ環基」としては、例えば、2-キヌクリジニル、2-クロマニル、3-クロマニル、4-クロマニル、5-タロマニル、6-クロマニル、7-クロマニル、8-クロマニル、1-イソクロマニル、3-イソクロマニル、4-イソクロマニル、5-イソクロマニル、6-イソクロマニル、7-イソクロマニル、8-イソクロマニル、2-チオクロマニル、3-チオクロマニル、4-チオクロマニル、5-チオクロマニル、6-チオクロマニル、7-チオク

ロマニル、8-チオクロマニル、1-イソチオクロマニル、3-イソチオクロマニル、4-イソチオクロマニル、5-イソチオクロマニル、6-イソチオクロマニル、7-イソチオクロマニル、8-イソチオクロマニル、1-インドリニル、2-インドリニル、3-インドリニル、4-インドリニル、5-インドリニル、6-インドリニル、7-インドリニル、1-イソインドリニル、2-イソインドリニル、4-イソインドリニル、5-イソインドリニル、2-(4H-クロメニル)、3-(4H-クロメニル)、4-(4H-クロメニル)、5-(4H-クロメニル)、6-(4H-クロメニル)、7-(4H-クロメニル)、8-(4H-クロメニル)、1-イソクロメニル、3-イソクロメニル、4-イソクロメニル、5-イソクロメニル、6-イソクロメニル、7-イソクロメニル、8-イソクロメニル、1-(1H-ピロリジニル)、2-(1H-ピロリジニル)、3-(1H-ピロリジニル)、5-(1H-ピロリジニル)、6-(1H-ピロリジニル)、7-(1H-ピロリジニル)等の8乃至10員の飽和若しくは不飽和の縮合多環式非芳香族ヘテロ環基が挙げられる。

【0027】

上記「ヘテロ環基」の中で、環系を構成する原子（環原子）として、結合手を有する窒素原子の他に、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1乃至3種を有していてもよい単環式又は縮合多環式ヘテロアリアル基、並びに、環系を構成する原子（環原子）として、結合手を有する窒素原子の他に、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1乃至3種を有していてもよい単環式又は縮合多環式非芳香族ヘテロ環基を「環状アミノ基」と称し、例えば、1-ピロリジニル、1-イミダゾリジニル、1-ピラゾリジニル、1-オキサゾリジニル、1-チアゾリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニル、チオモルホリン-4-イル、1-ホモピペリジニル、1-ホモピペラジニル、2-ピロリン-1-イル、2-イミダゾリン-1-イル、2-ピラゾリン-1-イル、1-インドリニル、2-イソインドリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、1-ピロリル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、1-インドリル、1-インダゾリル、2-イソインドリル等の基が挙げられる。

上記「シクロアルキル基」、「シクロアルケニル基」、「シクロアルカンジエニル基」、「アリール基」、「シクロアルキレン基」、「シクロアルケニレン基」、「アリーレン基」、「架橋環式炭化水素基」、「スピロ環式炭化水素基」、及び「ヘテロ環基」を総称して「環式基」と称する。また、該「環式基」の中で、特に「アリール基」、「アリーレン基」、「単環式ヘテロアリール基」、及び「縮合多環式ヘテロアリール基」を総称して「芳香環式基」と称する。

【0028】

「炭化水素-オキシ基」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。「炭化水素-オキシ基」としては、例えば、アルコキシ基（アルキル-オキシ基）、アルケニル-オキシ基、アルキニル-オキシ基、シクロアルキル-オキシ基、シクロアルキル-アルキル-オキシ基等の脂肪族炭化水素-オキシ基；アリール-オキシ基；アラルキル-オキシ基；アルキレン-ジオキシ基等が挙げられる。

「アルコキシ基（アルキル-オキシ基）」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、2-メチルブトキシ、1-メチルブトキシ、ネオペンチルオキシ、1, 2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、*n*-ヘキシルオキシ、4-メチルペンチルオキシ、3-メチルペンチルオキシ、2-メチルペンチルオキシ、1-メチルペンチルオキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ、2, 3-ジメチルブトキシ、2-エチルブトキシ、1-エチルブトキシ、1-エチル-1-メチルプロポキシ、*n*-ヘプチルオキシ、*n*-オクチルオキシ、*n*-ノニルオキシ、*n*-デシルオキシ、*n*-ウンデシルオキシ、*n*-ドデシルオキシ、*n*-トリデシルオキシ、*n*-テトラデシルオキシ、*n*-ペンタデシルオキシ等のC₁~C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシ基が挙げられる。

【0029】

「アルケニル-オキシ基」としては、例えば、ビニルオキシ、（プロパー-1-エ

ン-1-イル) オキシ、アリルオキシ、イソプロペニルオキシ、(ブター1-エン-1-イル) オキシ、(ブター2-エン-1-イル) オキシ、(ブター3-エン-1-イル) オキシ、(2-メチルプロパー2-エン-1-イル) オキシ、(1-メチルプロパー2-エン-1-イル) オキシ、(ペンター1-エン-1-イル) オキシ、(ペンター2-エン-1-イル) オキシ、(ペンター3-エン-1-イル) オキシ、(ペンター4-エン-1-イル) オキシ、(3-メチルブター2-エン-1-イル) オキシ、(3-メチルブター3-エン-1-イル) オキシ、(ヘキサー1-エン-1-イル) オキシ、(ヘキサー2-エン-1-イル) オキシ、(ヘキサー3-エン-1-イル) オキシ、(ヘキサー4-エン-1-イル) オキシ、(ヘキサー5-エン-1-イル) オキシ、(4-メチルペンター3-エン-1-イル) オキシ、(4-メチルペンター3-エン-1-イル) オキシ、(ヘプター1-エン-1-イル) オキシ、(ヘプター6-エン-1-イル) オキシ、(オクター1-エン-1-イル) オキシ、(オクター7-エン-1-イル) オキシ、(ノナー1-エン-1-イル) オキシ、(ノナー8-エン-1-イル) オキシ、(デカー1-エン-1-イル) オキシ、(デカー9-エン-1-イル) オキシ、(ウンデカー1-エン-1-イル) オキシ、(ウンデカー10-エン-1-イル) オキシ、(ドデカー1-エン-1-イル) オキシ、(ドデカー11-エン-1-イル) オキシ、(トリデカー1-エン-1-イル) オキシ、(トリデカー12-エン-1-イル) オキシ、(テトラデカー1-エン-1-イル) オキシ、(テトラデカー13-エン-1-イル) オキシ、(ペンタデカー1-エン-1-イル) オキシ、(ペンタデカー14-エン-1-イル) オキシ等のC₂~C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル-オキシ基が挙げられる。

【0030】

「アルキニル-オキシ基」としては、例えば、エチニルオキシ、(プロパー1-イン-1-イル) オキシ、(プロパー2-イン-1-イル) オキシ、(ブター1-イン-1-イル) オキシ、(ブター3-イン-1-イル) オキシ、(1-メチルプロパー2-イン-1-イル) オキシ、(ペンター1-イン-1-イル) オキシ、(ペンター4-イン-1-イル) オキシ、(ヘキサー1-イン-1-イル) オキシ、(ヘキサー5-イン-1-イル) オキシ、(ヘプター1-イン-1-イル) オキシ、

ル) オキシ、(ヘプター6-イン-1-イル) オキシ、(オクター1-イン-1-イル) オキシ、(オクター7-イン-1-イル) オキシ、(ノナー1-イン-1-イル) オキシ、(ノナー8-イン-1-イル) オキシ、(デカー1-イン-1-イル) オキシ、(デカー9-イン-1-イル) オキシ、(ウンデカー1-イン-1-イル) オキシ、(ウンデカー10-イン-1-イル) オキシ、(ドデカー1-イン-1-イル) オキシ、(ドデカー11-イン-1-イル) オキシ、(トリデカー1-イン-1-イル) オキシ、(トリデカー12-イン-1-イル) オキシ、(テトラデカー1-イン-1-イル) オキシ、(テトラデカー13-イン-1-イル) オキシ、(ペンタデカー1-イン-1-イル) オキシ、(ペンタデカー14-イン-1-イル) オキシ等のC₂~C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル-オキシ基が挙げられる。

【0031】

「シクロアルキル-オキシ基」としては、例えば、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシ等のC₃~C₈のシクロアルキル-オキシ基が挙げられる。

「シクロアルキル-アルキル-オキシ基」としては、例えば、シクロプロピルメトキシ、1-シクロプロピルエトキシ、2-シクロプロピルエトキシ、3-シクロプロピルプロポキシ、4-シクロプロピルブトキシ、5-シクロプロピルペンチルオキシ、6-シクロプロピルヘキシルオキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、3-シクロヘキシルプロポキシ、4-シクロヘキシルブトキシ、シクロヘプチルメトキシ、シクロオクチルメトキシ、6-シクロオクチルヘキシルオキシ等のC₄~C₁₄のシクロアルキル-アルキル-オキシ基が挙げられる。

「アリール-オキシ基」としては、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ、アントリルオキシ、フェナントリルオキシ、アセナフチレンオキシ等のC₆~C₁₄のアリール-オキシ基が挙げられる。

【0032】

「アラルキルーオキシ基」としては、例えば、ベンジルオキシ、1-ナフチルメトキシ、2-ナフチルメトキシ、アントラセニルメトキシ、フェナントレニルメトキシ、アセナフチレニルメトキシ、ジフェニルメトキシ、1-フェネチルオキシ、2-フェネチルオキシ、1-(1-ナフチル)エトキシ、1-(2-ナフチル)エトキシ、2-(1-ナフチル)エトキシ、2-(2-ナフチル)エトキシ、3-フェニルプロポキシ、3-(1-ナフチル)プロポキシ、3-(2-ナフチル)プロポキシ、4-フェニルブトキシ、4-(1-ナフチル)ブトキシ、4-(2-ナフチル)ブトキシ、5-フェニルペンチルオキシ、5-(1-ナフチル)ペンチルオキシ、5-(2-ナフチル)ペンチルオキシ、6-フェニルヘキシルオキシ、6-(1-ナフチル)ヘキシルオキシ、6-(2-ナフチル)ヘキシルオキシ等のC₇~C₁₆のアラルキルーオキシ基が挙げられる。

「アルキレンジオキシ基」としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、1-メチルメチレンジオキシ、1,1-ジメチルメチレンジオキシ等の基が挙げられる。

「ハロゲン化アルコキシ基(ハロゲン化アルキルーオキシ基)」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が「ハロゲン化アルキル基」で置換された基が挙げられ、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、クロロメトキシ、プロモメトキシ、ヨードメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、3,3,3-トリフルオロプロポキシ、ヘプタフルオロプロポキシ、ヘプタフルオロイソプロポキシ、ノナフルオロブトキシ、パーフルオロヘキシルオキシ等の1乃至13個のハロゲン原子で置換されたC₁~C₆の直鎖状又は分枝鎖状のハロゲン化アルコキシ基が挙げられる。

【0033】

「ヘテロ環-オキシ基」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が、「ヘテロ環基」で置換された基が挙げられ、「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。「ヘテロ環-オキシ基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールーオキシ基、縮合多環式ヘテロアリールーオキシ基、単環式非芳香族ヘテロ環-オキシ基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環-オキシ基等が挙げられる。

「単環式ヘテロアリール-オキシ基」としては、例えば、3-チエニルオキシ、(イソキサゾール-3-イル)オキシ、(チアゾール-4-イル)オキシ、2-ピリジルオキシ、3-ピリジルオキシ、4-ピリジルオキシ、(ピリミジン-4-イル)オキシ等の基が挙げられる。

「縮合多環式ヘテロアリール-オキシ基」としては、5-インドリルオキシ、(ベンズイミダゾール-2-イル)オキシ、2-キノリルオキシ、3-キノリルオキシ、4-キノリルオキシ等の基が挙げられる。

「単環式非芳香族ヘテロ環-オキシ基」としては、例えば、3-ピロリジニルオキシ、4-ピペリジニルオキシ等の基が挙げられる。

「縮合多環式非芳香族ヘテロ環-オキシ基」としては、例えば、3-インドリニルオキシ、4-クロマニルオキシ等の基が挙げられる。

【0034】

「炭化水素-スルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が、「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。「炭化水素-スルファニル基」としては、例えば、アルキル-スルファニル基、アルケニル-スルファニル基、アルキニル-スルファニル基、シクロアルキル-スルファニル基、シクロアルキル-アルキル-スルファニル基等の脂肪族炭化水素-スルファニル基；アリール-スルファニル基、アラルキル-スルファニル基等が挙げられる。

「アルキル-スルファニル基」としては、例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、*n*-プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、*n*-ブチルスルファニル、イソブチルスルファニル、*sec*-ブチルスルファニル、*tert*-ブチルスルファニル、*n*-ペンチルスルファニル、イソペンチルスルファニル、(2-メチルブチル)スルファニル、(1-メチルブチル)スルファニル、ネオペンチルスルファニル、(1,2-ジメチルプロピル)スルファニル、(1-エチルプロピル)スルファニル、*n*-ヘキシルスルファニル、(4-メチルペンチル)スルファニル、(3-メチルペンチル)スルファニル、(2-メチルペンチル)スルファニル、(1-メチルペンチル)スルファニル、(3,3-ジメチルブチル)スルファニル、(2,2-ジメチルブチル)スルファニル、(

1, 1-ジメチルブチル) スルファニル、(1, 2-ジメチルブチル) スルファニル、(1, 3-ジメチルブチル) スルファニル、(2, 3-ジメチルブチル) スルファニル、(2-エチルブチル) スルファニル、(1-エチルブチル) スルファニル、(1-エチル-1-メチルプロピル) スルファニル、n-ヘプチルスルファニル、n-オクチルスルファニル、n-ノニルスルファニル、n-デシルスルファニル、n-ウンデシルスルファニル、n-ドデシルスルファニル、n-トリデシルスルファニル、n-テトラデシルスルファニル、n-ペンタデシルスルファニル等のC₁~C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル-スルファニル基が挙げられる。

【0035】

「アルケニル-スルファニル基」としては、例えば、ビニルスルファニル、(プロパー-1-エン-1-イル) スルファニル、アリルスルファニル、イソプロペニルスルファニル、(ブター-1-エン-1-イル) スルファニル、(ブター-2-エン-1-イル) スルファニル、(ブター-3-エン-1-イル) スルファニル、(2-メチルプロパー-2-エン-1-イル) スルファニル、(1-メチルプロパー-2-エン-1-イル) スルファニル、(ペンター-1-エン-1-イル) スルファニル、(ペンター-2-エン-1-イル) スルファニル、(ペンター-3-エン-1-イル) スルファニル、(ペンター-4-エン-1-イル) スルファニル、(3-メチルブター-2-エン-1-イル) スルファニル、(3-メチルブター-3-エン-1-イル) スルファニル、(ヘキサ-1-エン-1-イル) スルファニル、(ヘキサ-2-エン-1-イル) スルファニル、(ヘキサ-3-エン-1-イル) スルファニル、(ヘキサ-4-エン-1-イル) スルファニル、(ヘキサ-5-エン-1-イル) スルファニル、(4-メチルペンター-3-エン-1-イル) スルファニル、(4-メチルペンター-3-エン-1-イル) スルファニル、(ヘプター-1-エン-1-イル) スルファニル、(ヘプター-6-エン-1-イル) スルファニル、(オクター-1-エン-1-イル) スルファニル、(オクター-7-エン-1-イル) スルファニル、(ノナ-1-エン-1-イル) スルファニル、(ノナ-8-エン-1-イル) スルファニル、(デカー-1-エン-1-イル) スルファニル、(デカー-9-エン-1-イル) スルファニル、(ウンデカー-1-エン-

1-イル) スルファニル、(ウンデカー10-エン-1-イル) スルファニル、
(ドデカー1-エン-1-イル) スルファニル、(ドデカー11-エン-1-イ
ル) スルファニル、(トリデカー1-エン-1-イル) スルファニル、(トリデ
カー12-エン-1-イル) スルファニル、(テトラデカー1-エン-1-イル
) スルファニル、(テトラデカー13-エン-1-イル) スルファニル、(ペン
タデカー1-エン-1-イル) スルファニル、(ペンタデカー14-エン-1-
イル) スルファニル等のC₂~C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル-スル
ファニル基が挙げられる。

【0036】

「アルキニル-スルファニル基」としては、例えば、エチニルスルファニル、
(プロパー1-イン-1-イル) スルファニル、(プロパー2-イン-1-イル)
スルファニル、(ブター1-イン-1-イル) スルファニル、(ブター3-イン
-1-イル) スルファニル、(1-メチルプロパー2-イン-1-イル) スル
ファニル、(ペンター1-イン-1-イル) スルファニル、(ペンター4-イン-
1-イル) スルファニル、(ヘキサ-1-イン-1-イル) スルファニル、(ヘ
キサ-5-イン-1-イル) スルファニル、(ヘプター1-イン-1-イル、
(ヘプター6-イン-1-イル) スルファニル、(オクター1-イン-1-イル)
スルファニル、(オクター7-イン-1-イル) スルファニル、(ノナ-1-イ
ン-1-イル) スルファニル、(ノナ-8-イン-1-イル) スルファニル、
(デカー1-イン-1-イル) スルファニル、(デカー9-イン-1-イル) スル
ファニル、(ウンデカー1-イン-1-イル) スルファニル、(ウンデカー10
-イン-1-イル) スルファニル、(ドデカー1-イン-1-イル) スルファニ
ル、(ドデカー11-イン-1-イル) スルファニル、(トリデカー1-イン-
1-イル) スルファニル、(トリデカー12-イン-1-イル) スルファニル、
(テトラデカー1-イン-1-イル) スルファニル、(テトラデカー13-イン
-1-イル) スルファニル、(ペンタデカー1-イン-1-イル) スルファニル
、(ペンタデカー14-イン-1-イル) スルファニル等のC₂~C₁₅の直鎖状
又は分枝鎖状のアルキニル-スルファニル基が挙げられる。

【0037】

「シクロアルキル-スルファニル基」としては、例えば、シクロプロピルスルファニル、シクロブチルスルファニル、シクロペンチルスルファニル、シクロヘキシルスルファニル、シクロヘプチルスルファニル、シクロオクチルスルファニル等のC₃~C₈のシクロアルキル-スルファニル基が挙げられる。

「シクロアルキル-アルキル-スルファニル基」としては、例えば、(シクロプロピルメチル)スルファニル、(1-シクロプロピルエチル)スルファニル、(2-シクロプロピルエチル)スルファニル、(3-シクロプロピルプロピル)スルファニル、(4-シクロプロピルブチル)スルファニル、(5-シクロプロピルペンチル)スルファニル、(6-シクロプロピルヘキシル)スルファニル、(シクロブチルメチル)スルファニル、(シクロペンチルメチル)スルファニル、(シクロブチルメチル)スルファニル、(シクロペンチルメチル)スルファニル、(シクロヘキシルメチル)スルファニル、(2-シクロヘキシルエチル)スルファニル、(3-シクロヘキシルプロピル)スルファニル、(4-シクロヘキシルブチル)スルファニル、(シクロヘプチルメチル)スルファニル、(シクロオクチルメチル)スルファニル、(6-シクロオクチルヘキシル)スルファニル等のC₄~C₁₄のシクロアルキル-アルキル-スルファニル基が挙げられる。

「アリール-スルファニル基」としては、例えば、フェニルスルファニル、1-ナフチルスルファニル、2-ナフチルスルファニル、アントリルスルファニル、アセナントリルスルファニル、アセナフチレニルスルファニル等のC₆~C₁₄のアリール-スルファニル基が挙げられる。

【0038】

「アラルキル-スルファニル基」としては、例えば、ベンジルスルファニル、(1-ナフチルメチル)スルファニル、(2-ナフチルメチル)スルファニル、(アントラゼニルメチル)スルファニル、(フェナントレニルメチル)スルファニル、(アセナフチレニルメチル)スルファニル、(ジフェニルメチル)スルファニル、(1-フェネチル)スルファニル、(2-フェネチル)スルファニル、1-(1-ナフチル)エチルスルファニル、1-(2-ナフチル)エチルスルファニル、(2-(1-ナフチル)エチル)スルファニル、(2-(2-ナフチル)エチル)スルファニル、(3-フェニルプロピル)スルファニル、(3-

ー(1-ナフチル)プロピル)スルファニル、(3-(2-ナフチル)プロピル)スルファニル、(4-フェニルブチル)スルファニル、(4-(1-ナフチル)ブチル)スルファニル、(4-(2-ナフチル)ブチル)スルファニル、(5-フェニルペンチル)スルファニル、(5-(1-ナフチル)ペンチル)スルファニル、(5-(2-ナフチル)ペンチル)スルファニル、(6-フェニルヘキシル)スルファニル、(6-(1-ナフチル)ヘキシル)スルファニル、(6-(2-ナフチル)ヘキシル)スルファニル等のC₇~C₁₆のアラルキールスルファニル基が挙げられる。

【0039】

「ハロゲン化アルキールスルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が「ハロゲン化アルキル基」で置換された基が挙げられ、例えば、(フルオロメチル)スルファニル、(クロロメチル)スルファニル、(ブロモメチル)スルファニル、(ヨードメチル)スルファニル、(ジフルオロメチル)スルファニル、(トリフルオロメチル)スルファニル、(トリクロロメチル)スルファニル、(2, 2, 2-トリフルオロエチル)スルファニル、(ペンタフルオロエチル)スルファニル、(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)スルファニル、(ヘプタフルオロプロピル)スルファニル、(ヘプタフルオロイソプロピル)スルファニル、(ノナフルオロブチル)スルファニル、(パーフルオロヘキシル)スルファニル等の1乃至13個のハロゲン原子で置換されたC₁~C₆の直鎖状又は分枝鎖状のハロゲン化アルキールスルファニル基が挙げられる。

「ヘテロ環スルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が、「ヘテロ環基」で置換された基が挙げられ、「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。「ヘテロ環スルファニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリーールスルファニル基、縮合多環式ヘテロアリーールスルファニル基、単環式非芳香族ヘテロ環スルファニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環スルファニル基等が挙げられる。

【0040】

「単環式ヘテロアリーールスルファニル基」としては、例えば、(イミダゾール-2-イル)スルファニル、(1, 2, 4-トリアゾール-2-イル)スルファニル等が挙げられる。

ニル、(ピリジン-2-イル)スルファニル、(ピリジン-4-イル)スルファニル、(ピリミジン-2-イル)スルファニル等の基が挙げられる。

「縮合多環式ヘテロアリーールスルファニル基」としては、(ベンズイミダゾール-2-イル)スルファニル、(キノリン-2-イル)スルファニル、(キノリン-4-イル)スルファニル等の基が挙げられる。

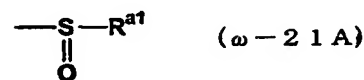
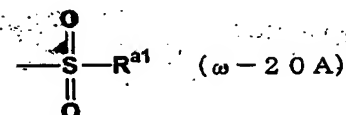
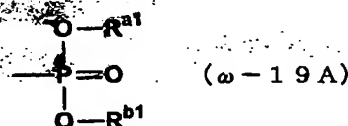
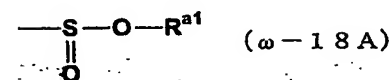
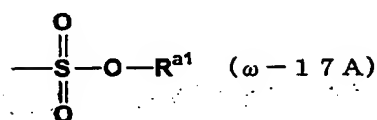
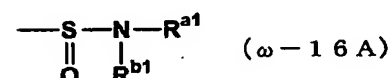
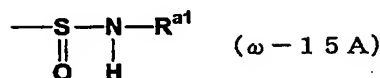
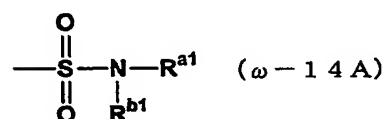
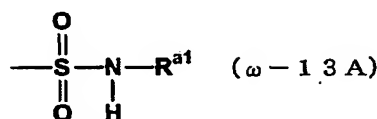
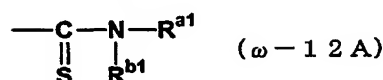
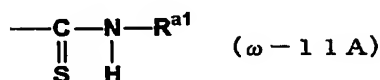
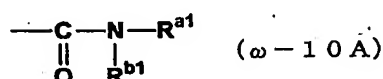
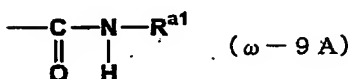
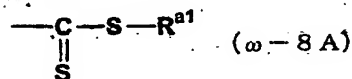
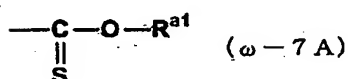
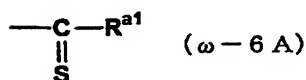
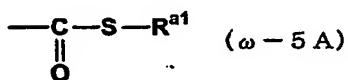
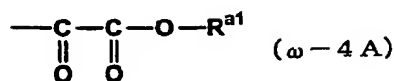
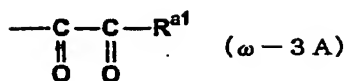
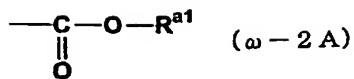
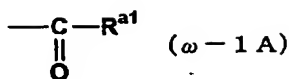
「単環式非芳香族ヘテロ環スルファニル基」としては、例えば、(3-ピロリジニル)スルファニル、(4-ピペリジニル)スルファニル等の基が挙げられる。

「縮合多環式非芳香族ヘテロ環スルファニル基」としては、例えば、(3-インドリニル)スルファニル、(4-クロマニル)スルファニル等の基が挙げられる。

【0041】

「アシル基」としては、例えば、ホルミル基、グリオキシロイル基、チオホルミル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルファモイル基、スルフィナモイル基、カルボキシ基、スルホ基、ホスホノ基、及び下記式：

【化3】



(式中、R^{a1}及びR^{b1}は、同一又は異なつて、炭化水素基又はヘテロ環基を表すか、あるいはR^{a1}及びR^{b1}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基を表す)で表される基が挙げられる。

【0042】

上記「アシル基」の定義において、

式(ω-1A)で表される基の中で、R^{a1}が炭化水素基である基を「炭化水素-

カルボニル基」(具体例: アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル、フェニルアセチル等の基)、R^{al}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル基」(具体例: 2-テノイル、3-フロイル、ニコチノイル、イソニコチノイル等の基)と称する。

式($\omega-2A$)で表される基の中で、R^{al}が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシカルボニル基」(具体例: メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等の基)、R^{al}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシカルボニル基」(具体例: 3-ピリジルオキシカルボニル等の基)と称する。

式($\omega-3A$)で表される基の中で、R^{al}が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニル-カルボニル基」(具体例: ピルボイル等の基)、R^{al}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル-カルボニル基」と称する。

式($\omega-4A$)で表される基の中で、R^{al}が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシカルボニル-カルボニル基」(具体例: メトキサリル、エトキサリル等の基)、R^{al}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシカルボニル-カルボニル基」と称する。

【0043】

式($\omega-5A$)で表される基の中で、R^{al}が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-カルボニル基」、R^{al}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-カルボニル基」と称する。

式($\omega-6A$)で表される基の中で、R^{al}が炭化水素基である基を「炭化水素-チオカルボニル基」、R^{al}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-チオカルボニル基」と称する。

式($\omega-7A$)で表される基の中で、R^{al}が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシチオカルボニル基」、R^{al}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシチオカルボニル基」と称する。

式 ($\omega-8A$) で表される基の中で、 R_{al} が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-チオカルボニル基」、 R_{al} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-チオカルボニル基」と称する。

式 ($\omega-9A$) で表される基の中で、 R_{al} が炭化水素基である基を「N-炭化水素-カルバモイル基」(具体例: N-メチルカルバモイル等の基)、 R_{al} がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-カルバモイル基」と称する。

式 ($\omega-10A$) で表される基の中で、 R_{al} 及び R_{bl} が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-カルバモイル基」(具体例: N, N-ジメチルカルバモイル等の基)、 R_{al} 及び R_{bl} がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-カルバモイル基」、 R_{al} が炭化水素基であり R_{bl} がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-置換カルバモイル基」、 R_{al} 及び R_{bl} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-カルボニル基」(具体例: モルホリノカルボニル等の基)と称する。

【0044】

式 ($\omega-11A$) で表される基の中で、 R_{al} が炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイル基」、 R_{al} がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-チオカルバモイル基」と称する。

式 ($\omega-12A$) で表される基の中で、 R_{al} 及び R_{bl} が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-チオカルバモイル基」、 R_{al} 及び R_{bl} がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-チオカルバモイル基」、 R_{al} が炭化水素基であり R_{bl} がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイル基」、 R_{al} 及び R_{bl} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-チオカルボニル基」と称する。

式 ($\omega-13A$) で表される基の中で、 R_{al} が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイル基」、 R_{al} がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルファモイル基」と称する。

式 ($\omega-14A$) で表される基の中で、 R_{al} 及び R_{bl} が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-スルファモイル基」(具体例: N, N-ジメチルスルファモイル等の基)、 R_{al} 及び R_{bl} がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテ

ロ環)スルファモイル基」、R_{al}が炭化水素基でありR_{bl}がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルファモイル基」、R_{al}及びR_{bl}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルホニル基」(具体例:1-ピロリルスルホニル等の基)と称する。

式($\omega-15A$)で表される基の中で、R_{al}が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルフィナモイル基」、R_{al}がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルフィナモイル基」と称する。

【0045】

式($\omega-16A$)で表される基の中で、R_{al}及びR_{bl}が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-スルフィナモイル基」、R_{al}及びR_{bl}がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-スルフィナモイル基」、R_{al}が炭化水素基でありR_{bl}がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイル基」、R_{al}及びR_{bl}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルフィニル基」と称する。

式($\omega-17A$)で表される基の中で、R_{al}が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルホニル基」、R_{al}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルホニル基」と称する。

式($\omega-18A$)で表される基の中で、R_{al}が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルフィニル基」、R_{al}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルフィニル基」と称する。

式($\omega-19A$)で表される基の中で、R_{al}及びR_{bl}が炭化水素基である基を「O, O'-ジ(炭化水素)-ホスホノ基」、R_{al}及びR_{bl}がヘテロ環基である基を「O, O'-ジ(ヘテロ環)-ホスホノ基」、R_{al}が炭化水素基でありR_{bl}がヘテロ環基である基を「O-炭化水素-O'-ヘテロ環-ホスホノ基」と称する。

式($\omega-20A$)で表される基の中で、R_{al}が炭化水素基である基を「炭化水素-スルホニル基」(具体例:メタンスルホニル、ベンゼンスルホニル等の基)、R_{al}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルホニル基」と称する。

式($\omega-21A$)で表される基の中で、R_{al}が炭化水素基である基を「炭化水素

ースルフィニル基」(具体例:メチルスルフィニル、ベンゼンスルフィニル等の基)、R^{al}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルフィニル基」と称する。

【0046】

上記式($\omega-1A$)乃至($\omega-21A$)で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式($\omega-1A$)で表される「炭化水素ーカルボニル基」としては、アルキルーカルボニル基、アルケニルーカルボニル基、アルキニルーカルボニル基、シクロアルキルーカルボニル基、シクロアルケニルーカルボニル基、シクロアルカンジエニルーカルボニル基、シクロアルキルーアルキルーカルボニル基等の脂肪族炭化水素ーカルボニル基;アリールーカルボニル基;アラルキルーカルボニル基;架橋環式炭化水素ーカルボニル基;スピロ環式炭化水素ーカルボニル基;テルペン系炭化水素ーカルボニル基が挙げられる。以下、式($\omega-2A$)乃至($\omega-21A$)で表される基も同様である。

上記式($\omega-1A$)乃至($\omega-21A$)で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式($\omega-1A$)で表される「ヘテロ環ーカルボニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールーカルボニル基、縮合多環式ヘテロアリールーカルボニル基、単環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニル基が挙げられる。以下、式($\omega-2A$)乃至($\omega-21A$)で表される基も同様である。

上記式($\omega-10A$)乃至($\omega-16A$)で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

【0047】

本明細書において、ある官能基について「置換基を有していてもよい」という場合には、特に言及する場合を除き、その官能基が、化学的に可能な位置に1個又は2個以上の「置換基」を有する場合があることを意味する。官能基に存在する置換基の種類、置換基の個数、及び置換位置は特に限定されず、2個以上の置換基が存在する場合には、それらは同一であっても異なってもよい。官能基に存在する「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、オキシ基、チオキシ基、ニトロ基、ニトロソ基、シアノ基、イソシアノ基、シアナト基、チオシアナト基

、イソシアナト基、イソチオシアナト基、ヒドロキシ基、スルファニル基、カルボキシ基、スルファニルカルボニル基、オキサロ基、メソオキサロ基、チオカルボキシ基、ジチオカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルホ基、スルファモイル基、スルフィノ基、スルフィナモイル基、スルフェノ基、スルフェナモイル基、ホスホノ基、ヒドロキシホスホニル基、炭化水素基、ヘテロ環基、炭化水素-オキシ基、ヘテロ環-オキシ基、炭化水素-スルファニル基、ヘテロ環-スルファニル基、アシル基、アミノ基、ヒドラジノ基、ヒドラゾノ基、ジアゼニル基、ウレイド基、チオウレイド基、グアニジノ基、カルバモイミドイル基（アミジノ基）、アジド基、イミノ基、ヒドロキシアミノ基、ヒドロキシイミノ基、アミノオキシ基、ジアゾ基、セミカルバジノ基、セミカルバゾノ基、アロファニル基、ヒダントイル基、ホスファノ基、ホスホロソ基、ホスホ基、ボリル基、シリル基、スタニル基、セラニル基、オキシド基等を挙げることができる。

上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」が2個以上存在する場合、該2個以上の置換基は、それらが結合している原子と一緒になって環式基を形成してもよい。このような環式基には、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1ないし3種が1個以上含有されていてもよく、該環上には1個以上の置換基が存在していてもよい。該環は、単環式又は縮合多環式のいずれであってもよく、芳香族又は非芳香族のいずれであってもよい。

【0048】

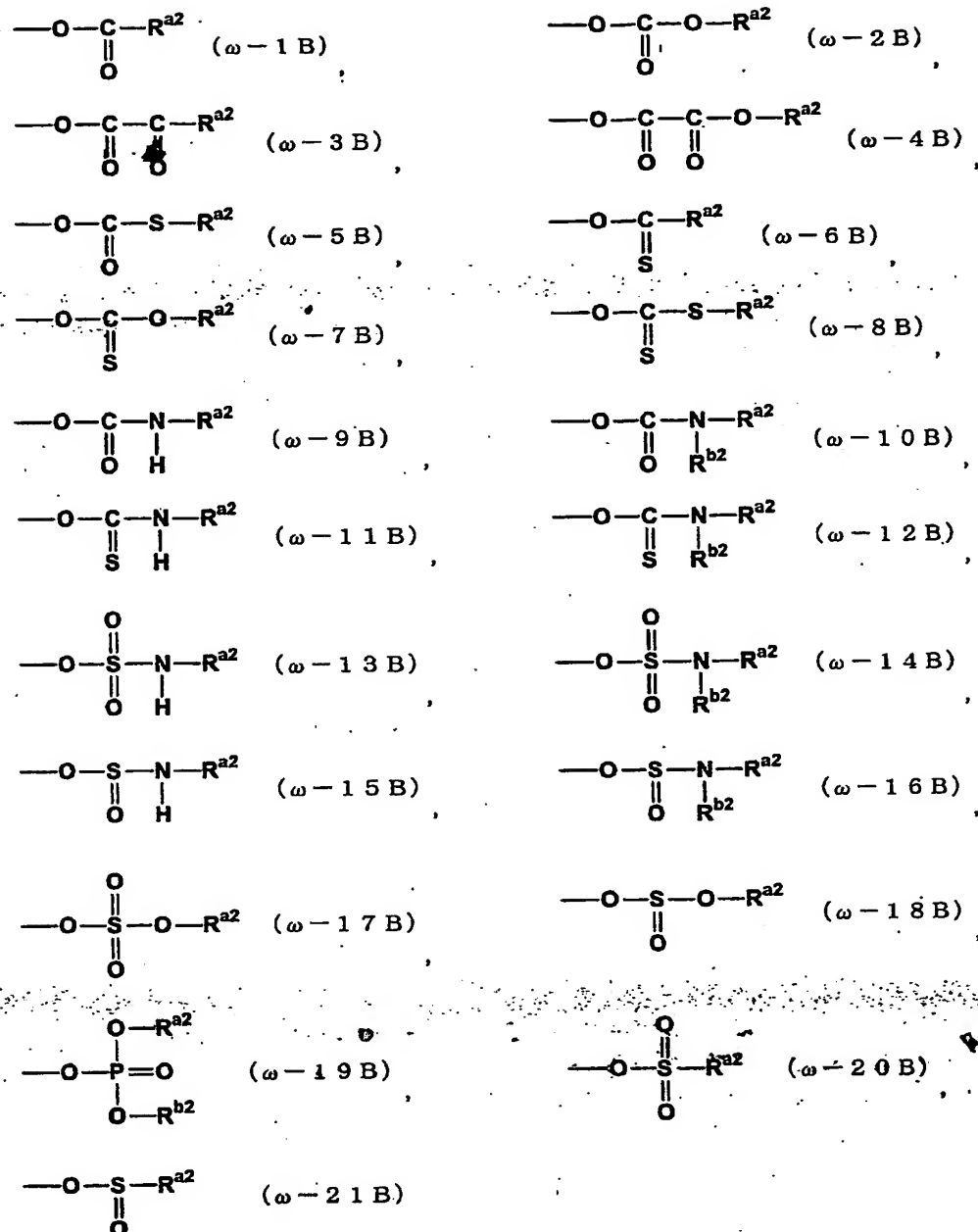
上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」は、該置換基上の化学的に可能な位置で、上記「置換基」によって置換されていてもよい。置換基の種類、置換基の個数、及び置換位置は特に限定されず、2個以上の置換基で置換される場合には、それらは同一であっても異なってもよい。そのような例として、例えば、ハロゲン化アルキル-カルボニル基（具体例：トリフルオロアセチル等の基）、ハロゲン化アルキル-スルホニル基（具体例：トリフルオロメタンスルホニル等の基）、アシル-オキシ基、アシル-スルファニル基、N-炭化水素基-アミノ基、N、N-ジ（炭化水素）-アミノ基、N-ヘテロ環-アミ

ノ基、N-炭化水素-N-ヘテロ環-アミノ基、アシル-アミノ基、ジ（アシル）-アミノ基等の基が挙げられる。また、上記「置換基」上での「置換」は複数次にわたって繰り返されてもよい。

【0049】

「アシル-オキシ基」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ホルミルオキシ基、グリオキシロイルオキシ基、チオホルミルオキシ基、カルバモイルオキシ基、チオカルバモイルオキシ基、スルファモイルオキシ基、スルフィナモイルオキシ基、カルボキシオキシ基、スルホオキシ基、ホスホノオキシ基、及び下記式：

【化 4】



(式中、 R^{a2} 及び R^{b2} は、同一又は異なって、炭化水素基、又はヘテロ環基を表すか、あるいは R^{a2} 及び R^{b2} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基を表す)で表される基が挙げられる。

【0050】

上記「アシルーオキシ基」の定義において、

式 ($\omega-1\text{B}$) で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素-

カルボニル-オキシ基」(具体例:アセトキシ、ベンゾイルオキシ等の基)、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル-オキシ基」と称する。

式($\omega-2B$)で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-カルボニル-オキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-カルボニル-オキシ基」と称する。

式($\omega-3B$)で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニル-カルボニル-オキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル-カルボニル-オキシ基」と称する。

式($\omega-4B$)で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-カルボニル-カルボニル-オキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-カルボニル-カルボニル-オキシ基」と称する。

式($\omega-5B$)で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-カルボニル-オキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-カルボニル-オキシ基」と称する。

式($\omega-6B$)で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素-チオカルボニル-オキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-チオカルボニル-オキシ基」と称する。

【0051】

式($\omega-7B$)で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-チオカルボニル-オキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-チオカルボニル-オキシ基」と称する。

式($\omega-8B$)で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-チオカルボニル-オキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-チオカルボニル-オキシ基」と称する。

式($\omega-9B$)で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「N-炭化水素-カルバモイル-オキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-カルバモイル-オキシ基」と称する。

式($\omega-10B$)で表される基の中で、 R^{a2} 及び R^{b2} が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-カルバモイル-オキシ基」、 R^{a2} 及び R^{b2} がヘテロ環

基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -カルバモイル-オキシ基」、R^{a2}が炭化水素基であり R^{b2}がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-カルバモイル-オキシ基」、R^{a2}及び R^{b2}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-カルボニル-オキシ基」と称する。

【0052】

式 ($\omega-11B$) で表される基の中で、R^{a2}が炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイル-オキシ基」、R^{a2}がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-チオカルバモイル-オキシ基」と称する。

式 ($\omega-12B$) で表される基の中で、R^{a2}及び R^{b2}が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -チオカルバモイル-オキシ基」、R^{a2}及び R^{b2}がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -チオカルバモイル-オキシ基」、R^{a2}が炭化水素基であり R^{b2}がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイル-オキシ基」、R^{a2}及び R^{b2}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-チオカルボニル-オキシ基」と称する。

式 ($\omega-13B$) で表される基の中で、R^{a2}が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイル-オキシ基」、R^{a2}がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルファモイル-オキシ基」と称する。

式 ($\omega-14B$) で表される基の中で、R^{a2}及び R^{b2}が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -スルファモイル-オキシ基」、R^{a2}及び R^{b2}がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -スルファモイル-オキシ基」、R^{a2}が炭化水素基であり R^{b2}がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルファモイル-オキシ基」、R^{a2}及び R^{b2}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルホニル-オキシ基」と称する。

【0053】

式 ($\omega-15B$) で表される基の中で、R^{a2}が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルフィナモイル-オキシ基」、R^{a2}がヘテロ環基である基を「N-ヘテ

「環スルフィナモイルーオキシ基」と称する。

式 ($\omega-16B$) で表される基の中で、 R^{a2} 及び R^{b2} が炭化水素基である基を「 N, N -ジ (炭化水素) -スルフィナモイルーオキシ基」、 R^{a2} 及び R^{b2} がヘテロ環基である基を「 N, N -ジ (ヘテロ環) -スルフィナモイルーオキシ基」、 R^{a2} が炭化水素基であり R^{b2} がヘテロ環基である基を「 N -炭化水素- N -ヘテロ環スルフィナモイルーオキシ基」、 R^{a2} 及び R^{b2} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノスルフィニルーオキシ基」と称する。

式 ($\omega-17B$) で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシスルホニルーオキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシスルホニルーオキシ基」と称する。

式 ($\omega-18B$) で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシスルフィニルーオキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシスルフィニルーオキシ基」と称する。

【0054】

式 ($\omega-19B$) で表される基の中で、 R^{a2} 及び R^{b2} が炭化水素基である基を「 O, O' -ジ (炭化水素) -ホスホノーオキシ基」、 R^{a2} 及び R^{b2} がヘテロ環基である基を「 O, O' -ジ (ヘテロ環) -ホスホノーオキシ基」、 R^{a2} が炭化水素基であり R^{b2} がヘテロ環基である基を「 O -炭化水素置換- O' -ヘテロ環置換ホスホノーオキシ基」と称する。

式 ($\omega-20B$) で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素-スルホニルーオキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルホニルーオキシ基」と称する。

式 ($\omega-21B$) で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素-スルフィニルーオキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルフィニルーオキシ基」と称する。

上記式 ($\omega-1B$) 乃至 ($\omega-21B$) で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ($\omega-1B$) で表される「炭化水素-カルボニルーオキシ基」としては、アルキル-カルボニル

ーオキシ基、アルケニルーカルボニルーオキシ基、アルキニルーカルボニルーオキシ基、シクロアルキルーカルボニルーオキシ基、シクロアルケニルーカルボニルーオキシ基、シクロアルカンジエニルーカルボニルーオキシ基、シクロアルキルーアルキルーカルボニルーオキシ基等の脂肪族炭化水素ーカルボニルーオキシ基；アリールーカルボニルーオキシ基；アラルキルーカルボニルーオキシ基；架橋環式炭化水素ーカルボニルーオキシ基；スピロ環式炭化水素ーカルボニルーオキシ基；テルペン系炭化水素ーカルボニルーオキシ基が挙げられる。以下、式 ($\omega-2B$) 乃至 ($\omega-21B$) で表される基も同様である。

【0055】

上記式 ($\omega-1B$) 乃至 ($\omega-21B$) で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ($\omega-1B$) で表される「ヘテロ環ーカルボニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールーカルボニル基、縮合多環式ヘテロアリールーカルボニル基、単環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニル基が挙げられる。以下、式 ($\omega-2B$) 乃至 ($\omega-21B$) で表される基も同様である。

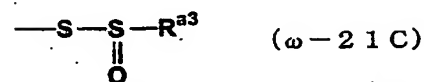
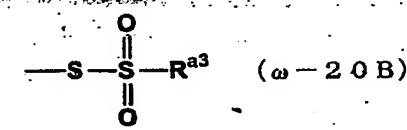
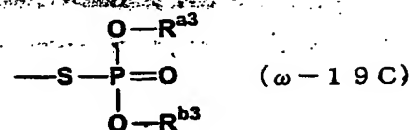
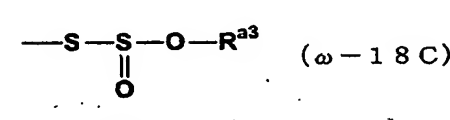
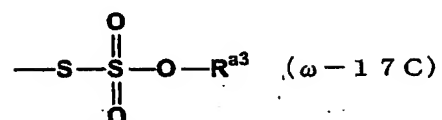
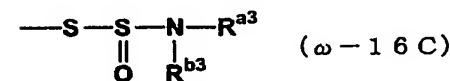
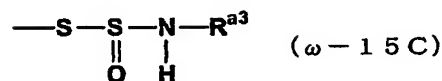
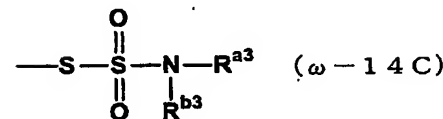
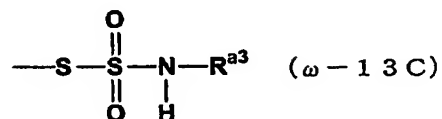
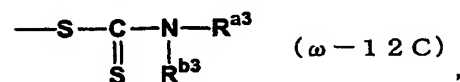
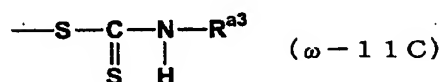
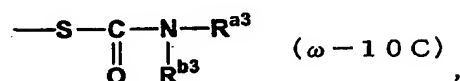
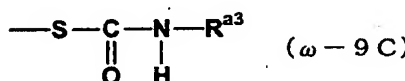
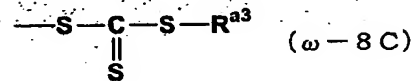
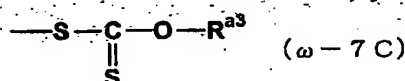
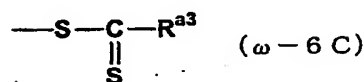
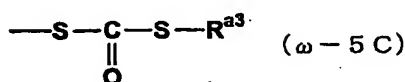
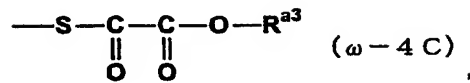
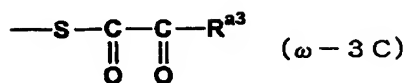
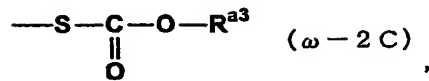
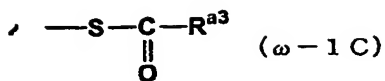
上記式 ($\omega-10B$) 乃至 ($\omega-16B$) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

上記「アシルーオキシ基」、「炭化水素ーオキシ基」、及び「ヘテロ環ーオキシ基」を総称して、「置換オキシ基」と称する。また、これら「置換オキシ基」と「ヒドロキシ基」を総称して、「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」と称する。

【0056】

「アシルースルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ホルミルスルファニル基、グリオキシロイルスルファニル基、チオホルミルスルファニル基、カルバモイルスルファニル基、チオカルバモイルスルファニル基、スルファモイルスルファニル基、ヌルフィナモイルスルファニル基、カルボキシスルファニル基、スルホスルファニル基、ホスホノスルファニル基、及び下記式：

【化5】



(式中、 R^{a3} 及び R^{b3} は、同一又は異なって、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表すか、あるいは R^{a3} 及び R^{b3} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、置換基を有していてもよい環状アミノ基を表す)で表される基が挙げられる。

【0057】

上記「アシルースルファニル基」の定義において、

式 ($\omega-1C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニルースルファニル基」と称する。

式 ($\omega-2C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシカルボニルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシカルボニルースルファニル基」と称する。

式 ($\omega-3C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニル-カルボニルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル-カルボニルースルファニル基」と称する。

式 ($\omega-4C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシカルボニル-カルボニルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシカルボニル-カルボニルースルファニル基」と称する。

。

式 ($\omega-5C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-カルボニルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-カルボニルースルファニル基」と称する。

式 ($\omega-6C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素-チオカルボニルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-チオカルボニルースルファニル基」と称する。

式 ($\omega-7C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシチオカルボニルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシチオカルボニルースルファニル基」と称する。

【0058】

式 ($\omega-8C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-チオカルボニルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-チオカルボニルースルファニル基」と称する。

式 ($\omega-9C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「N-炭化水素-カルバモイルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「N-ヘテ

「 ω -カルバモイルスルファニル基」と称する。

式 ($\omega-10C$) で表される基の中で、 R^{a3} 及び R^{b3} が炭化水素基である基を「 N, N -ジ (炭化水素) -カルバモイルスルファニル基」、 R^{a3} 及び R^{b3} がヘテロ環基である基を「 N, N -ジ (ヘテロ環) -カルバモイルスルファニル基」、 R^{a3} が炭化水素基であり R^{b3} がヘテロ環基である基を「 N -炭化水素- N -ヘテロ環-カルバモイルスルファニル基」、 R^{a3} 及び R^{b3} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-カルボニルスルファモイル基」と称する。

式 ($\omega-11C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「 N -炭化水素-チオカルバモイルスルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「 N -ヘテロ環-チオカルバモイルスルファニル基」と称する。

【0059】

式 ($\omega-12C$) で表される基の中で、 R^{a3} 及び R^{b3} が炭化水素基である基を「 N, N -ジ (炭化水素) -チオカルバモイルスルファニル基」、 R^{a3} 及び R^{b3} がヘテロ環基である基を「 N, N -ジ (ヘテロ環) -チオカルバモイルスルファニル基」、 R^{a3} が炭化水素基であり R^{b3} がヘテロ環基である基を「 N -炭化水素- N -ヘテロ環-チオカルバモイルスルファニル基」、 R^{a3} 及び R^{b3} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-チオカルボニルスルファニル基」と称する。

式 ($\omega-13C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「 N -炭化水素-スルファモイルスルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「 N -ヘテロ環-スルファモイルスルファニル基」と称する。

式 ($\omega-14C$) で表される基の中で、 R^{a3} 及び R^{b3} が炭化水素基である基を「 N, N -ジ (炭化水素) -スルファモイルスルファニル基」、 R^{a3} 及び R^{b3} がヘテロ環基である基を「 N, N -ジ (ヘテロ環) -スルファモイルスルフィニル基」、 R^{a3} が炭化水素基であり R^{b3} がヘテロ環基である基を「 N -炭化水素- N -ヘテロ環スルファモイルスルファニル基」、 R^{a3} 及び R^{b3} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルホニルスルファニル基」と称する。

式 ($\omega-15C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルフィナモイル-スルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルフィナモイル-スルファニル基」と称する。

【0060】

式 ($\omega-16C$) で表される基の中で、 R^{a3} 及び R^{b3} が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -スルフィナモイル-スルファニル基」、 R^{a3} 及び R^{b3} がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -スルフィナモイル-スルファニル基」、 R^{a3} が炭化水素基であり R^{b3} がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイル-スルファニル基」、 R^{a3} 及び R^{b3} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルファニル-スルファニル基」と称する。

式 ($\omega-17C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルホニル-スルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルホニル-スルファニル基」と称する。

式 ($\omega-18C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルフィニル-スルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルフィニル-スルファニル基」と称する。

式 ($\omega-19C$) で表される基の中で、 R^{a3} 及び R^{b3} が炭化水素基である基を「O, O'-ジ (炭化水素) -ホスホノ-スルファニル基」、 R^{a3} 及び R^{b3} がヘテロ環基である基を「O, O'-ジ (ヘテロ環) -ホスホノ-スルファニル基」、 R^{a3} が炭化水素基であり R^{b3} がヘテロ環基である基を「O-炭化水素-O'-ヘテロ環-ホスホノ-スルファニル基」と称する。

【0061】

式 ($\omega-20C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素-スルホニル-スルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルホニル-スルファニル基」と称する。

式 ($\omega-21C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素-スルフィニル-スルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルフィニル-スルファニル基」と称する。

上記式 ($\omega-1C$) 乃至 ($\omega-21C$) で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ($\omega-1C$) で表される「炭化水素-カルボニル-スルファニル基」としては、アルキル-カルボニル-スルファニル基、アルケニル-カルボニル-スルファニル基、アルキニル-カルボニル-スルファニル基、シクロアルキル-カルボニル-スルファニル基、シクロアルケニル-カルボニル-スルファニル基、シクロアルカンジエニル-カルボニル-スルファニル基、シクロアルキル-アルキル-カルボニル-スルファニル基等の脂肪族炭化水素-カルボニル-スルファニル基；アリール-カルボニル-スルファニル基；アラルキル-カルボニル-スルファニル基；架橋環式炭化水素-カルボニル-スルファニル基；スピロ環式炭化水素-カルボニル-スルファニル基；テルペン系炭化水素-カルボニル-スルファニル基が挙げられる。以下、式 ($\omega-2C$) 乃至 ($\omega-21C$) で表される基も同様である。

【0062】

上記式 ($\omega-1C$) 乃至 ($\omega-21C$) で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ($\omega-1C$) で表される「ヘテロ環-カルボニル-スルファニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリール-カルボニル-スルファニル基、縮合多環式ヘテロアリール-カルボニル-スルファニル基、単環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル-スルファニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル-スルファニル基が挙げられる。以下、式 ($\omega-2C$) 乃至 ($\omega-21C$) で表される基も同様である。

上記式 ($\omega-10C$) 乃至 ($\omega-16C$) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

上記「アシル-スルファニル基」、「炭化水素-スルファニル基」、及び「ヘテロ環-スルファニル基」を総称して、「置換スルファニル基」と称する。また、これら「置換スルファニル基」と「スルファニル基」を総称して、「置換基を有していてもよいスルファニル基」と称する。

「N-炭化水素-アミノ基」としては、「アミノ基」の1つの水素原子が、「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、例えば、N-アルキル-アミノ基、N-アルケニル-アミノ基、N-アルキニル-アミノ基、N-シクロアルキル-アミ

ノ基、N-シクロアルキル-アルキル-アミノ基、N-アリール-アミノ基、N-アラルキル-アミノ基等が挙げられる。

【0063】

「N-アルキル-アミノ基」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、(2-メチルブチル)アミノ、(1-メチルブチル)アミノ、ネオペンチルアミノ、(1,2-ジメチルプロピル)アミノ、(1-エチルプロピル)アミノ、n-ヘキシルアミノ、(4-メチルペンチル)アミノ、(3-メチルペンチル)アミノ、(2-メチルペンチル)アミノ、(1-メチルペンチル)アミノ、(3,3-ジメチルブチル)アミノ、(2,2-ジメチルブチル)アミノ、(1,1-ジメチルブチル)アミノ、(1,2-ジメチルブチル)アミノ、(1,3-ジメチルブチル)アミノ、(2,3-ジメチルブチル)アミノ、(2-エチルブチル)アミノ、(1-エチルブチル)アミノ、(1-エチル-1-メチルプロピル)アミノ、n-ヘプチルアミノ、n-オクチルアミノ、n-ノニルアミノ、n-デシルアミノ、n-ウンデシルアミノ、n-ドデシルアミノ、n-トリデシルアミノ、n-テトラデシルアミノ、n-ペンタデシルアミノ等のC₁~C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のN-アルキル-アミノ基が挙げられる。

【0064】

「N-アルケニル-アミノ基」としては、例えば、ビニルアミノ、(プロパー-1-エン-1-イル)アミノ、アリルアミノ、イソプロペニルアミノ、(ブター-1-エン-1-イル)アミノ、(ブター-2-エン-1-イル)アミノ、(ブター-3-エン-1-イル)アミノ、(2-メチルプロパー-2-エン-1-イル)アミノ、(1-メチルプロパー-2-エン-1-イル)アミノ、(ペンター-1-エン-1-イル)アミノ、(ペンター-2-エン-1-イル)アミノ、(ペンター-3-エン-1-イル)アミノ、(ペンター-4-エン-1-イル)アミノ、(3-メチルブター-2-エン-1-イル)アミノ、(3-メチルブター-3-エン-1-イル)アミノ、(ヘキサー-1-エン-1-イル)アミノ、(ヘキサー-2-エン-1-イル)アミノ、(ヘキサー-3-エン-1-イル)アミノ、(ヘキサー-4-エン-1-イル)アミノ、

イル) アミノ、(ヘキサ-5-エン-1-イル) アミノ、(4-メチルペンタ-3-エン-1-イル) アミノ、(4-メチルペンタ-3-エン-1-イル) アミノ、(ヘプタ-1-エン-1-イル) アミノ、(ヘプタ-6-エン-1-イル) アミノ、(オクタ-1-エン-1-イル) アミノ、(オクタ-7-エン-1-イル) アミノ、(ノナ-1-エン-1-イル) アミノ、(ノナ-8-エン-1-イル) アミノ、(デカ-1-エン-1-イル) アミノ、(デカ-9-エン-1-イル) アミノ、(ウンデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(ウンデカ-10-エン-1-イル) アミノ、(ドデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(ドデカ-11-エン-1-イル) アミノ、(トリデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(トリデカ-12-エン-1-イル) アミノ、(テトラデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(テトラデカ-13-エン-1-イル) アミノ、(ペンタデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(ペンタデカ-14-エン-1-イル) アミノ等のC₂~C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のN-アルケニル-アミノ基が挙げられる。

【0065】

「N-アルキニル-アミノ基」としては、例えば、エチニルアミノ、(プロパー-1-イン-1-イル) アミノ、(プロパー-2-イン-1-イル) アミノ、(ブタ-1-イン-1-イル) アミノ、(ブタ-3-イン-1-イル) アミノ、(1-メチルプロパー-2-イン-1-イル) アミノ、(ペンタ-1-イン-1-イル) アミノ、(ペンタ-4-イン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-1-イン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-5-イン-1-イル) アミノ、(ヘプタ-1-イン-1-イル) アミノ、(ヘプタ-6-イン-1-イル) アミノ、(オクタ-1-イン-1-イル) アミノ、(オクタ-7-イン-1-イル) アミノ、(ノナ-1-イン-1-イル) アミノ、(ノナ-8-イン-1-イル) アミノ、(デカ-1-イン-1-イル) アミノ、(デカ-9-イン-1-イル) アミノ、(ウンデカ-1-イン-1-イル) アミノ、(ウンデカ-10-イン-1-イル) アミノ、(ドデカ-1-イン-1-イル) アミノ、(ドデカ-11-イン-1-イル) アミノ、(トリデカ-1-イン-1-イル) アミノ、(トリデカ-12-イン-1-イル) アミノ、(テトラデカ-1-イン-1-イル) アミノ、(テトラデカ-13-イン-1-イル) アミノ、(ペンタデカ-1-イン-1-イル) アミノ、(ペンタデカ-

ー14-イン-1-イル) アミノ等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のN-アルキル-アミノ基が挙げられる。

「N-シクロアルキル-アミノ基」としては、例えば、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロヘプチルアミノ、シクロオクチルアミノ等の $C_3 \sim C_8$ のN-シクロアルキル-アミノ基が挙げられる。

【0066】

「N-シクロアルキル-アルキル-アミノ基」としては、例えば、(シクロプロピルメチル) アミノ、(1-シクロプロピルエチル) アミノ、(2-シクロプロピルエチル) アミノ、(3-シクロプロピルプロピル) アミノ、(4-シクロプロピルブチル) アミノ、(5-シクロプロピルペンチル) アミノ、(6-シクロプロピルヘキシル) アミノ、(シクロブチルメチル) アミノ、(シクロペンチルメチル) アミノ、(シクロブチルメチル) アミノ、(シクロペンチルメチル) アミノ、(シクロヘキシルメチル) アミノ、(2-シクロヘキシルエチル) アミノ、(3-シクロヘキシルプロピル) アミノ、(4-シクロヘキシルブチル) アミノ、(シクロヘプチルメチル) アミノ、(シクロオクチルメチル) アミノ、(6-シクロオクチルヘキシル) アミノ等の $C_4 \sim C_{14}$ のN-シクロアルキル-アルキル-アミノ基が挙げられる。

「N-アリール-アミノ基」としては、例えば、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ、アントリルアミノ、フェナントリルアミノ、アセナフチレニルアミノ等の $C_6 \sim C_{14}$ のN-モノ-アリールアミノ基が挙げられる。

「N-アラルキル-アミノ基」としては、例えば、ベンジルアミノ、(1-ナフチルメチル) アミノ、(2-ナフチルメチル) アミノ、(アントラセニルメチル) アミノ、(フェナントレニルメチル) アミノ、(アセナフチレニルメチル) アミノ、(ジフェニルメチル) アミノ、(1-フェネチル) アミノ、(2-フェネチル) アミノ、(1-(1-ナフチル) エチル) アミノ、(1-(2-ナフチル) エチル) アミノ、(2-(1-ナフチル) エチル) アミノ、(2-(2-ナフチル) エチル) アミノ、(3-フェニルプロピル) アミノ、(3-(1-ナフチル

ル) プロピル) アミノ、(3-(2-ナフチル) プロピル) アミノ、(4-フェニルブチル) アミノ、(4-(1-ナフチル) ブチル) アミノ、(4-(2-ナフチル) ブチル) アミノ、(5-フェニルペンチル) アミノ、(5-(1-ナフチル) ペンチル) アミノ、(5-(2-ナフチル) ペンチル) アミノ、(6-フェニルヘキシル) アミノ、(6-(1-ナフチル) ヘキシル) アミノ、(6-(2-ナフチル) ヘキシル) アミノ等のC₇~C₁₆のN-アラルキル-アミノ基が挙げられる。

【0067】

「N, N-ジ(炭化水素)-アミノ基」としては、「アミノ基」の2つの水素原子が、「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、例えば、N, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N, N-ジ-n-プロピルアミノ、N, N-ジイソプロピルアミノ、N-アリル-N-メチルアミノ、N-(プロパー-2-イン-1-イル)-N-メチルアミノ、N, N-ジシクロヘキシルアミノ、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ、N-シクロヘキシルメチルアミノ-N-メチルアミノ、N, N-ジフェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、N, N-ジベンジルアミノ、N-ベンジル-N-メチルアミノ等の基が挙げられる。

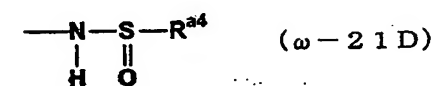
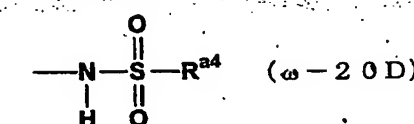
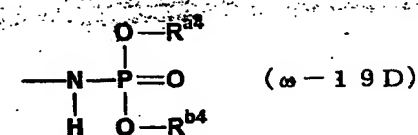
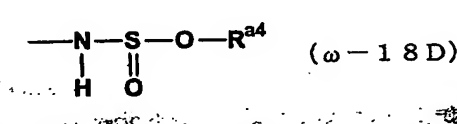
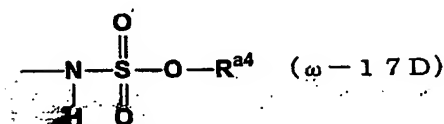
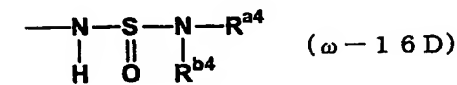
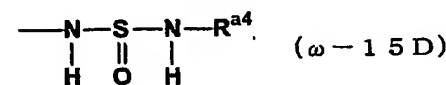
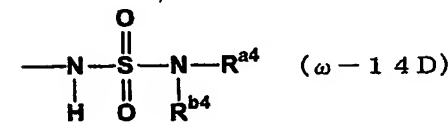
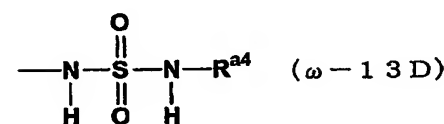
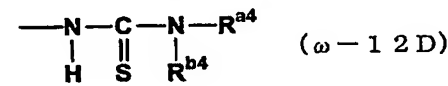
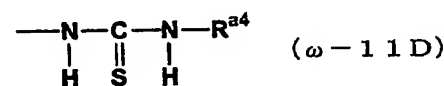
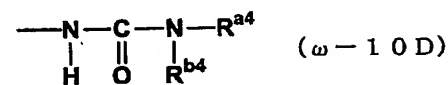
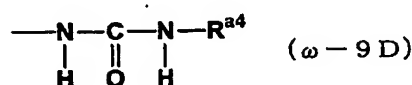
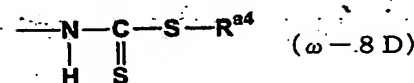
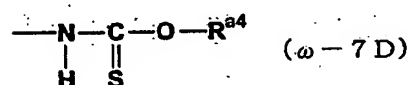
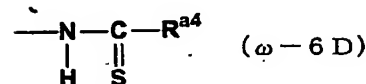
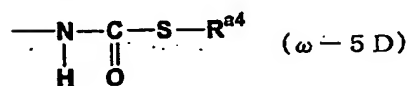
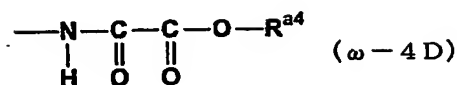
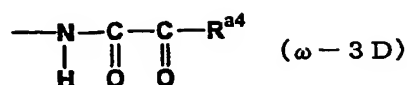
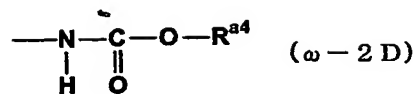
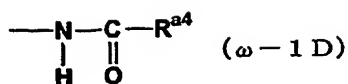
「N-ヘテロ環-アミノ基」としては、「アミノ基」の1つ水素原子が、「ヘテロ環基」で置換された基が挙げられ、例えば、(3-ピロリジニル) アミノ、(4-ピペリジニル) アミノ、(2-テトラヒドロピラニル) アミノ、(3-インドリニル) アミノ、(4-クロマニル) アミノ、(3-チエニル) アミノ、(3-ピリジニル) アミノ、(3-キノリル) アミノ、(5-インドリル) アミノ等の基が挙げられる。

「N-炭化水素-N-ヘテロ環-アミノ基」としては、「アミノ基」の2つの水素原子が、「炭化水素基」及び「ヘテロ環基」で1つずつ置換された基が挙げられ、例えば、N-メチル-N-(4-ピペリジニル) アミノ、N-(4-クロマニル)-N-メチルアミノ、N-メチル-N-(3-チエニル) アミノ、N-メチル-N-(3-ピリジニル) アミノ、N-メチル-N-(3-キノリル) アミノ等の基が挙げられる。

【0068】

「アシルーアミノ基」としては、「アミノ基」の1つの水素原子が、「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ホルミルアミノ基、グリオキシロイルアミノ基、チオホルミルアミノ基、カルバモイルアミノ基、チオカルバモイルアミノ基、スルファモイルアミノ基、スルフィナモイルアミノ基、カルボキシアミノ基、スルホアミノ基、ホスホノアミノ基、及び下記式:

【化6】



(式中、 R^{a4} 及び R^{b4} は、同一又は異なって、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表すか、あるいは R^{a4} 及び R^{b4} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、置換基を有していてもよい環状アミノ基を表す)で表される基が挙げられる。

【0069】

上記「アシルーアミノ基」の定義において、

式 ($\omega-1D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素ーカルボニルーアミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ($\omega-2D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーカルボニルーアミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ($\omega-3D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素ーカルボニルーカルボニルーアミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーカルボニルーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ($\omega-4D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーカルボニルーカルボニルーアミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーカルボニルーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ($\omega-5D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素ースルファニルーカルボニルーアミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルファニルーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ($\omega-6D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素ーチオカルボニルーアミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーチオカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ($\omega-7D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーチオカルボニルーアミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーチオカルボニルーアミノ基」と称する。

【0070】

式 ($\omega-8D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素ースルファニルーチオカルボニルーアミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルファニルーチオカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ($\omega-9D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「N-炭化水素ーカルバモイル基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環ーカルバモイルーアミノ基」と称する。

式 ($\omega-10D$) で表される基の中で、 R^{a4} 及び R^{b4} が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -カルバモイル-アミノ基」、 R^{a4} 及び R^{b4} がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -カルバモイル-アミノ基」、 R^{a4} が炭化水素基であり R^{b4} がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-カルバモイル-アミノ基」、 R^{a4} 及び R^{b4} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-カルボニル-アミノ基」と称する。

式 ($\omega-11D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイル-アミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-チオカルバモイル-アミノ基」と称する。

式 ($\omega-12D$) で表される基の中で、 R^{a4} 及び R^{b4} が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -チオカルバモイル-アミノ基」、 R^{a4} 及び R^{b4} がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -チオカルバモイル-アミノ基」、 R^{a4} が炭化水素基であり R^{b4} がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイル-アミノ基」、 R^{a4} 及び R^{b4} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-チオカルボニル-アミノ基」と称する。

【0071】

式 ($\omega-13D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイル-アミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルファモイル-アミノ基」と称する。

式 ($\omega-14D$) で表される基の中で、 R^{a4} 及び R^{b4} が炭化水素基である基を「ジ (炭化水素) スルファモイル-アミノ基」、 R^{a4} 及び R^{b4} がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) スルファモイル-アミノ基」、 R^{a4} が炭化水素基であり R^{b4} がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルファモイル-アミノ基」、 R^{a4} 及び R^{b4} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルホニル-アミノ基」と称する。

式 ($\omega-15D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「N-炭化

水素—スルフィナモイル—アミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「N—ヘテロ環—スルフィナモイル—アミノ基」と称する。；式($\omega-16D$)で表される基の中で、 R^{a4} 及び R^{b4} が炭化水素基である基を「N, N—ジ(炭化水素)—スルフィナモイル—アミノ基」、 R^{a4} 及び R^{b4} がヘテロ環基である基を「N, N—ジ(ヘテロ環)—スルフィナモイル—アミノ基」、 R^{a4} が炭化水素基であり R^{b4} がヘテロ環基である基を「N—炭化水素—N—ヘテロ環—スルフィナモイル—アミノ基」、 R^{a4} 及び R^{b4} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、環状アミノ基である基を「環状アミノ—スルフィニル—アミノ基」と称する。

式($\omega-17D$)で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素—オキシ—スルホニル—アミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環—オキシ—スルホニル—アミノ基」と称する。

式($\omega-18D$)で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素—オキシ—スルフィニル—アミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環—オキシ—スルフィニル—アミノ基」と称する。

【0072】

式($\omega-19D$)で表される基の中で、 R^{a4} 及び R^{b4} が炭化水素基である基を「O, O'—ジ(炭化水素)—ホスホノ—アミノ基」、 R^{a4} 及び R^{b4} がヘテロ環基である基を「O, O'—ジ(ヘテロ環)—ホスホノ—アミノ基」、 R^{a4} が炭化水素基であり R^{b4} がヘテロ環基である基を「O—炭化水素—O'—ヘテロ環—ホスホノ—アミノ基」と称する。

式($\omega-20D$)で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素—スルホニル—アミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環—スルホニル—アミノ基」と称する。

式($\omega-21D$)で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素—スルフィニル—アミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環—スルフィニル—アミノ基」と称する。

上記式($\omega-1D$)乃至($\omega-21D$)で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式($\omega-1D$)で表される「炭化水素—カルボニル—アミノ基」としては、アルキル—カルボニル

ーアミノ基、アルケニルーカルボニルーアミノ基、アルキニルーカルボニルーアミノ基、シクロアルキルーカルボニルーアミノ基、シクロアルケニルーカルボニルーアミノ基、シクロアルカンジエニルーカルボニルーアミノ基、シクロアルキルーアルキルーカルボニルーアミノ基等の脂肪族炭化水素ーカルボニルーアミノ基；アリールーカルボニルーアミノ基；アラルキルーカルボニルーアミノ基；架橋環式炭化水素ーカルボニルーアミノ基；スピロ環式炭化水素ーカルボニルーアミノ基；テルペン系炭化水素ーカルボニルーアミノ基が挙げられる。以下、式 ($\omega-2D$) 乃至 ($\omega-21D$) で表される基も同様である。

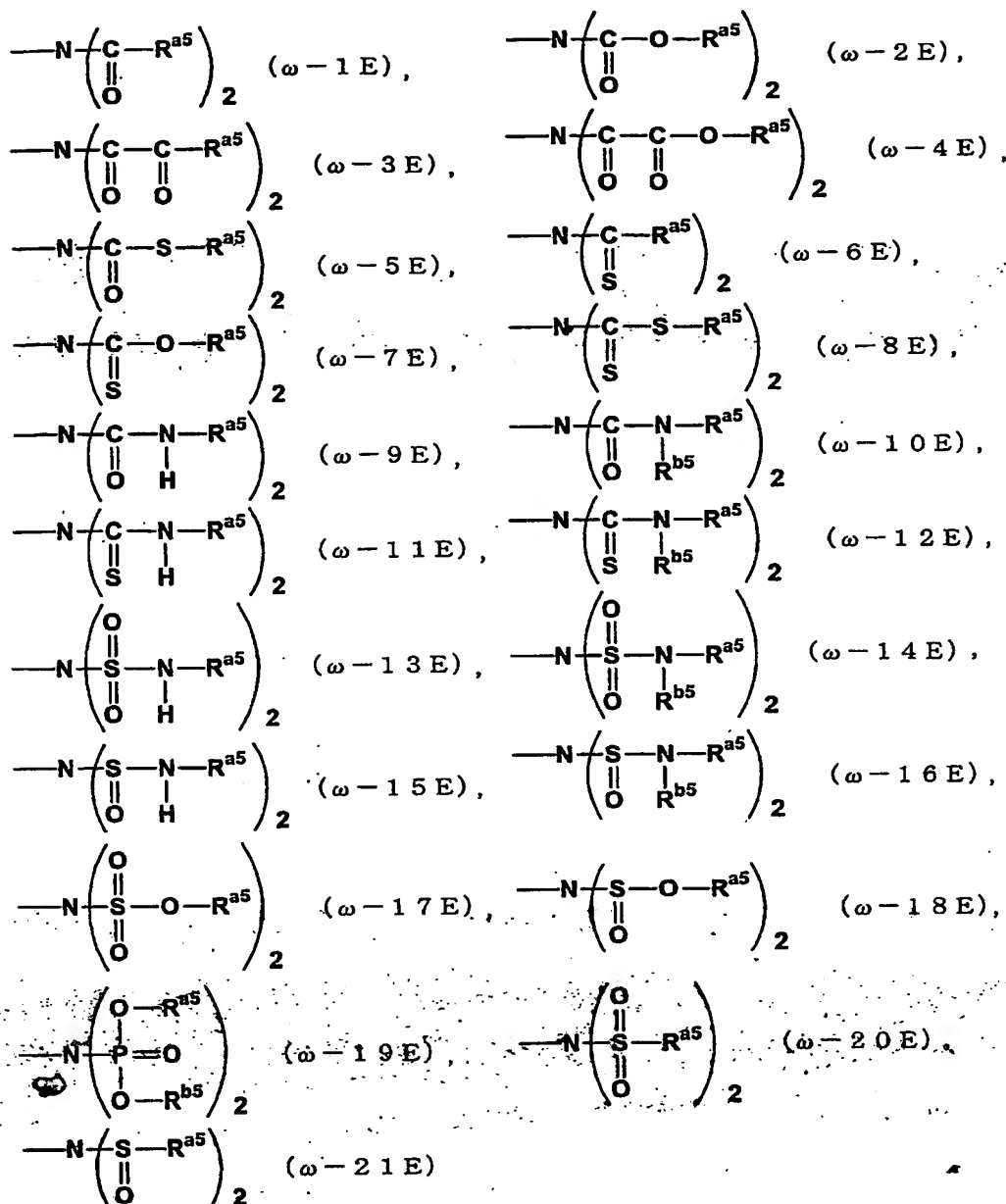
上記式 ($\omega-1D$) 乃至 ($\omega-21D$) で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ($\omega-1D$) で表される「ヘテロ環ーカルボニルーアミノ基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールーカルボニルーアミノ基、縮合多環式ヘテロアリールーカルボニルーアミノ基、単環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニルーアミノ基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニルーアミノ基が挙げられる。以下、式 ($\omega-2D$) 乃至 ($\omega-21D$) で表される基も同様である。

上記式 ($\omega-10D$) 乃至 ($\omega-16D$) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

【0073】

「ジ(アシル)ーアミノ基」としては、「アミノ基」の2つの水素原子が、上記「置換基を有していてもよい」の「置換基」の定義における「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ジ(ホルミル)ーアミノ基、ジ(グリオキシロイル)ーアミノ基、ジ(チオホルミル)ーアミノ基、ジ(カルバモイル)ーアミノ基、ジ(チオカルバモイル)ーアミノ基、ジ(スルファモイル)ーアミノ基、ジ(スルフィナモイル)ーアミノ基、ジ(カルボキシ)ーアミノ基、ジ(スルホ)ーアミノ基、ジ(ホスホノ)ーアミノ基、及び下記式：

【化7】



(式中、R^{a5}及びR^{b5}は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表すか、あるいはR^{a5}及びR^{b5}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、置換基を有していてもよい環状アミノ基を表す) で表される基があげられる

【0074】

上記「ジ(アシル)ーアミノ基」の定義において、

式(ω-1E)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素

ーカルボニル)ーアミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環ーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式($\omega-2E$)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素ーオキシーカルボニル)ーアミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環ーオキシーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式($\omega-3E$)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素ーカルボニルーカルボニル)ーアミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環ーカルボニルーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式($\omega-4E$)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素ーオキシーカルボニルーカルボニル)ーアミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環ーオキシーカルボニルーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式($\omega-5E$)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素ースルファニルーカルボニル)ーアミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環ースルファニルーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式($\omega-6E$)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素ーチオカルボニル)ーアミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環ーチオカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式($\omega-7E$)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素ーオキシーチオカルボニル)ーアミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環ーオキシーチオカルボニル)ーアミノ基」と称する。

【0075】

式($\omega-8E$)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素ースルファニルーチオカルボニル)ーアミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環ースルファニルーチオカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式($\omega-9E$)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(Nー炭化水素ーカルバモイル)アミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(Nーヘテロ環ーカルバモイル)ーアミノ基」と称する。

式($\omega-10E$)で表される基で、R^{a5}及びR^{b5}が炭化水素基である基を「ビス

「N, N-ジ(炭化水素)-カルバモイル」-アミノ基」、R^{a5}及びR^{b5}がヘテロ環基である基を「ビス[N, N-ジ(ヘテロ環)-カルバモイル]-アミノ基」、R^{a5}が炭化水素基でありR^{b5}がヘテロ環基である基を「ビス(N-炭化水素-N-ヘテロ環-カルバモイル)-アミノ基」、R^{a5}及びR^{b5}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス(環状アミノ-カルボニル)-アミノ基」と称する。

式(ω -11E)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(N-炭化水素-チオカルバモイル)-アミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(N-ヘテロ環-チオカルバモイル)-アミノ基」と称する。

【0076】

式(ω -12E)で表される基で、R^{a5}及びR^{b5}が炭化水素基である基を「ビス[N, N-ジ(炭化水素)-チオカルバモイル]-アミノ基」、R^{a5}及びR^{b5}がヘテロ環基である基を「ビス[N, N-ジ(ヘテロ環)-チオカルバモイル]-アミノ基」、R^{a5}が炭化水素基でありR^{b5}がヘテロ環基である基を「ビス(N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイル)-アミノ基」、R^{a5}及びR^{b5}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス(環状アミノ-チオカルボニル)-アミノ基」と称する。

式(ω -13E)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(N-炭化水素-スルファモイル)-アミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(N-ヘテロ環-スルファモイル)-アミノ基」と称する。

式(ω -14E)で表される基で、R^{a5}及びR^{b5}が炭化水素基である基を「ビス[N, N-ジ(炭化水素)-スルファモイル]-アミノ基」、R^{a5}及びR^{b5}がヘテロ環基である基を「ビス[N, N-ジ(ヘテロ環)-スルファモイル]-アミノ基」、R^{a5}が炭化水素基でありR^{b5}がヘテロ環基である基を「ビス(N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルファモイル)-アミノ基」、R^{a5}及びR^{b5}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス(環状アミノ-スルホニル)-アミノ基」と称する。

式(ω -15E)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(N-炭化水素-スルフィナモイル)-アミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス

(N-ヘテロ環-スルフィナモイル) -アミノ基」と称する。

【0077】

式 ($\omega-16E$) で表される基で、 R^{a5} 及び R^{b5} が炭化水素基である基を「ビス [N, N-ジ (炭化水素) -スルフィナモイル] -アミノ基」、 R^{a5} 及び R^{b5} がヘテロ環基である基を「ビス [N, N-ジ (ヘテロ環) -スルフィナモイル] -アミノ基」、 R^{a5} が炭化水素基であり R^{b5} がヘテロ環基である基を「ビス (N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイル) -アミノ基」、 R^{a5} 及び R^{b5} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス (環状アミノ-スルフィニル) -アミノ基」と称する。

式 ($\omega-17E$) で表される基で、 R^{a5} が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素-オキシ-スルホニル) -アミノ基」、 R^{a5} がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環-オキシ-スルホニル) -アミノ基」と称する。

式 ($\omega-18E$) で表される基で、 R^{a5} が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素-オキシ-スルフィニル) -アミノ基」、 R^{a5} がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環-オキシ-スルフィニル) -アミノ基」と称する。

式 ($\omega-19E$) で表される基で、 R^{a5} 及び R^{b5} が炭化水素基である基を「ビス [O, O'-ジ (炭化水素) -ホスホノ] -アミノ基」、 R^{a5} 及び R^{b5} がヘテロ環基である基を「ビス [O, O'-ジ (ヘテロ環) -ホスホノ] -アミノ基」、 R^{a5} が炭化水素基であり R^{b5} がヘテロ環基である基を「ビス (O-炭化水素-O-ヘテロ環-ホスホノ) -アミノ基」と称する。

式 ($\omega-20E$) で表される基で、 R^{a5} が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素-スルホニル) -アミノ基」、 R^{a5} がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環-スルホニル) -アミノ基」と称する。

【0078】

式 ($\omega-21E$) で表される基で、 R^{a5} が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素-スルフィニル) -アミノ基」、 R^{a5} がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環-スルフィニル) -アミノ基」と称する。

上記式 ($\omega-1E$) 乃至 ($\omega-21E$) で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ($\omega-1E$) で

表される「ビス（炭化水素－カルボニル）－アミノ基」としては、ビス（アルキル－カルボニル）－アミノ基、ビス（アルケニル－カルボニル）－アミノ基、ビス（アルキニル－カルボニル）－アミノ基、ビス（シクロアルキル－カルボニル）－アミノ基、ビス（シクロアルケニル－カルボニル）－アミノ基、ビス（シクロアルカンジエニル－カルボニル）－アミノ基、ビス（シクロアルキル－アルキル－カルボニル）－アミノ基等のビス（脂肪族炭化水素－カルボニル）－アミノ基；ビス（アリール－カルボニル）－アミノ基；ビス（アラルキル－カルボニル）－アミノ基；ビス（架橋環式炭化水素－カルボニル）－アミノ基；ビス（スピロ環式炭化水素－カルボニル）－アミノ基；ビス（テルペン系炭化水素－カルボニル）－アミノ基が挙げられる。以下、式（ $\omega-2E$ ）乃至（ $\omega-21E$ ）で表される基も同様である。

【0079】

上記式（ $\omega-1E$ ）乃至（ $\omega-21E$ ）で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式（ $\omega-1E$ ）で表される「ビス（ヘテロ環－カルボニル）－アミノ基」としては、例えば、ビス（単環式ヘテロアリール－カルボニル）－アミノ基、ビス（縮合多環式ヘテロアリール－カルボニル）－アミノ基、ビス（単環式非芳香族ヘテロ環－カルボニル）－アミノ基、ビス（縮合多環式非芳香族ヘテロ環－カルボニル）－アミノ基が挙げられる。以下、式（ $\omega-2E$ ）乃至（ $\omega-21E$ ）で表される基も同様である。

上記式（ $\omega-10E$ ）乃至（ $\omega-16E$ ）で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

上記「アシル－アミノ基」及び「ジ（アシル）－アミノ基」を総称して、「アシル置換アミノ基」と称する。また、上記「N－炭化水素－アミノ基」、「N，N－ジ（炭化水素）－アミノ基」、「N－ヘテロ環－アミノ基」、「N－炭化水素－N－ヘテロ環－アミノ基」、「環状アミノ基」、「アシル－アミノ基」、及び「ジ（アシル）－アミノ基」を総称して、「置換アミノ基」と称する。

【0080】

以下、上記一般式（I）で表される化合物について具体的に説明する。

上記一般式 (I) において、Aとしては、水素原子又はアセチル基を挙げることができ、好適には水素原子である。

環Zの定義における「置換基を有していてもよいアレーン」の「アレーン」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素が挙げられ、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、アンラセン環、フェナントレン環、アセナフチレン環等が挙げられる。好適には、ベンゼン環、ナフタレン環等のC₆~C₁₀のアレーンであり、さらに好適には、ベンゼン環及びナフタレン環であり、最も好適には、ベンゼン環である。

環Zの定義における「置換基を有していてもよいヘテロアレーン」の「ヘテロアレーン」としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む単環式又は縮合多環式芳香族複素環が挙げられ、例えば、フラン環、チオフェン環、ピロール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、1, 2, 3-オキサジアゾール環、1, 2, 3-チアジアゾール環、1, 2, 3-トリアゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、1, 2, 3-トリアジン環、1, 2, 4-トリアジン環、1H-アゼピン環、1, 4-オキセピン環、1, 4-チアゼピン環、ベンゾフラン環、イソベンゾフラン環、ベンゾ [b] チオフェン環、ベンゾ [c] チオフェン環、インドール環、2H-イソインドール環、1H-インダゾール環、2H-インダゾール環、ベンゾオキサゾール環、1, 2-ベンゾイソオキサゾール環、2, 1-ベンゾイソオキサゾール環、ベンゾチアゾール環、1, 2-ベンゾイソチアゾール環、2, 1-ベンゾイソチアゾール環、1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール環、2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール環、1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール環、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール環、1H-ベンゾトリアゾール環、2H-ベンゾトリアゾール環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、フタラジン環、ナフリジン環、1H-1, 5-ベンゾジアゼピン環、カルバゾール環、 α -カルボリン環、 β -カルボリン環、 γ -カルボリン環、アクリジン環、フェノキサジン環、フェノチアジン環、フェナジン環、フェナントリジン環、フェナントロリン環

、チアントレン環、インドリジン環、フェノキサチイン環等の5ないし14員の単環式又は縮合多環式芳香族複素環が挙げられる。好適には、5ないし13員の単環式又は縮合多環式芳香族複素環であり、さらに好適には、チオフェン環、ピリジン環、インドール環、キノキサリン環、及びカルバゾール環である。

【0081】

環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられ、環Zが、「式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環」である場合、該置換基としては、最も好適には、ハロゲン原子である。

Eとしては、2, 5-ジ置換若しくは3, 5-ジ置換フェニル基、又は置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基（ただし、該ヘテロアリール基が、①式（I）中の-CONH-基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基である場合を除く）を挙げることができる。

【0082】

Eの定義における「2, 5-ジ置換フェニル基」及び「3, 5-ジ置換フェニル基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。Eが「2, 5-ジ置換フェニル基」又は「3, 5-ジ置換フェニル基」である場合、好適には、該フェニル基上の2個の置換基のうち少なくとも1つがトリフルオロメチル基であるフェニル基であり、最も好適には、3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル基である。

Eの定義における「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基（ただし、該ヘテロアリール基が、①式（I）中の-CONH-基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾ

ール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基である場合を除く)」の「ヘテロアリール基」としては、上記「ヘテロ環基」の定義における「単環式ヘテロアリール基」及び「縮合多環式ヘテロアリール基」と同様の基が挙げられる。Eが「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基（ただし、該ヘテロアリール基が、①式（I）中の-CONH-基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基である場合を除く）」である場合、好適には、5ないし10員のヘテロアリール基であり、最も好適には、5員の単環式ヘテロアリール基である。

【0083】

上記一般式（I）で表される化合物は塩を形成することができる。薬理的に許容される塩としては、酸性基が存在する場合には、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の金属塩、又はアンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、ジシクロヘキシルアンモニウム塩等のアンモニウム塩をあげることができ、塩基性基が存在する場合には、例えば、塩酸塩、臭酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩、あるいはメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、ケイ皮酸塩、乳酸塩等の有機酸塩をあげることができる。グリシンなどのアミノ酸と塩を形成する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、薬学的に許容される塩も好適に用いることができる。

【0084】

上記一般式（I）で表される化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存在する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、上記のいずれの物質を用いてもよい。さらに一般式（I）で表される化合物は1以上の不斉炭素を有する場合があり、光学活性体やジアステレオマーなどの立体異性体として存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の立体異性体、光学対映体又はジアステレオマーの任意の混合物、ラセミ体などを用いてもよい。

また、一般式 (I) で表される化合物が例えば 2-ヒドロキシピリジン構造を有する場合、その互変異性体 (tautomer) である 2-ピリドン構造として存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の互変異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。また、一般式 (I) で表される化合物がオレフィン性の二重結合を有する場合には、その配置は Z 配置又は E 配置のいずれでもよく、本発明の医薬の有効成分としてはいずれかの配置の幾何異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。

【0085】

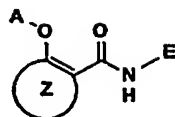
本発明の医薬の有効成分として一般式 (I) に包含される化合物を以下に例示するが、本発明の医薬の有効成分は下記の化合物に限定されることはない。

なお、下記表において用いられる略語の意味は下記の通りである。

Me : メチル基、Et : エチル基。

【0086】

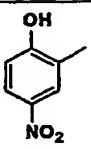
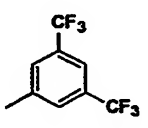
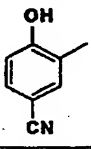
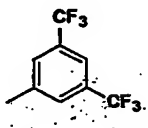
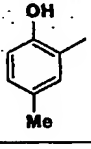
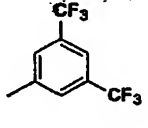
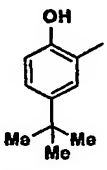
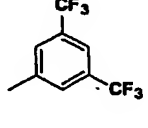
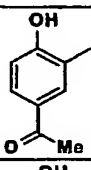
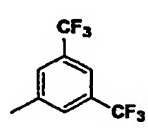
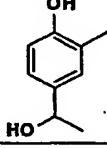
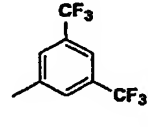
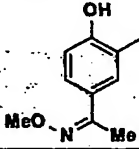
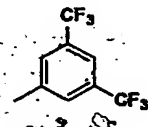
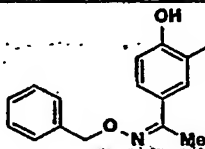
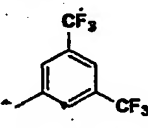
【化8】



化合物番号		E
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		

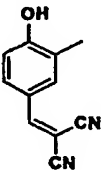
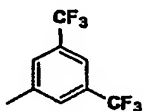
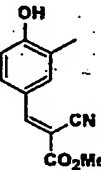
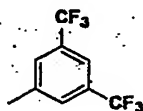
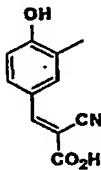
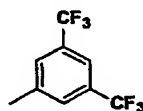
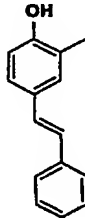
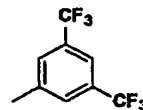
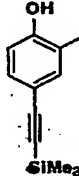
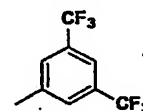

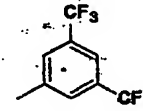
【0087】

【化9】

8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		


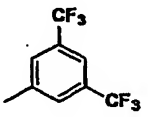
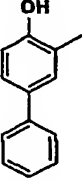
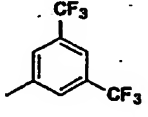
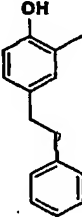
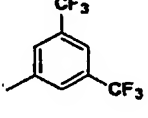
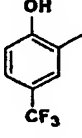
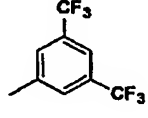
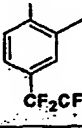
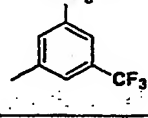
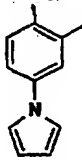
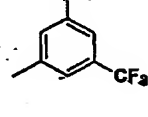
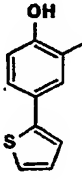
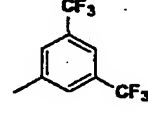
【0088】

【化10】

16		
17		
18		
19		
20		
21		

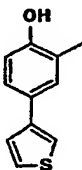
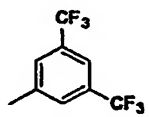
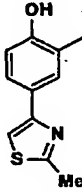
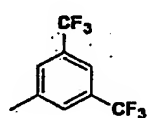
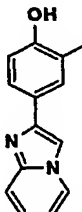
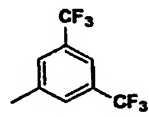
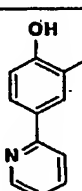
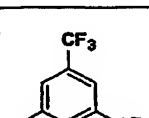
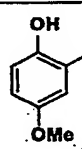
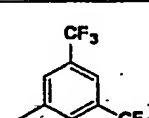
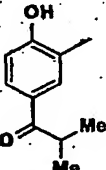
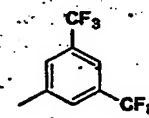
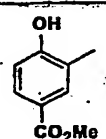
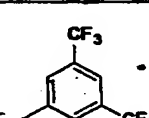
【0089】

【化 11】

22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		

【0090】

【化 12】

29		
30		
31		
32		
33		
34		
35		

【0091】

【化13】

36		
37		
38		
39		
40		
41		
42		
43		

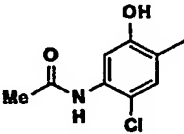
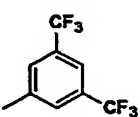
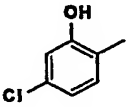
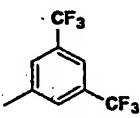
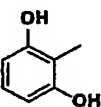
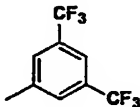
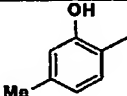
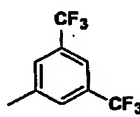
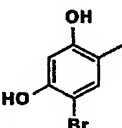
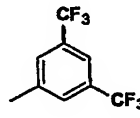
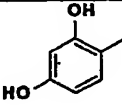
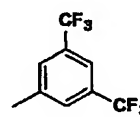
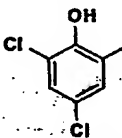
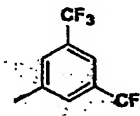
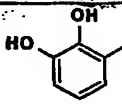
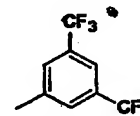
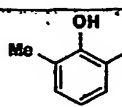
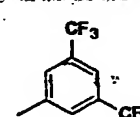
【0092】

【化 14】

44		
45		
46		
47		
48		
49		

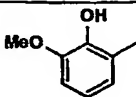
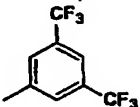
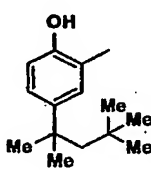
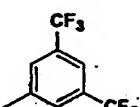
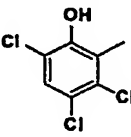
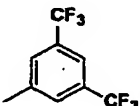
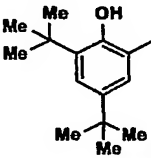
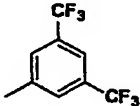
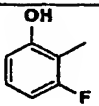
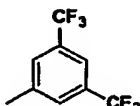
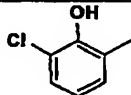
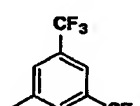
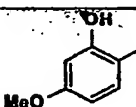
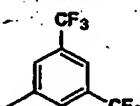
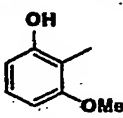
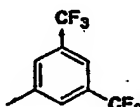
【0093】

【化15】

50		
51		
52		
53		
54		
55		
56		
57		
58		

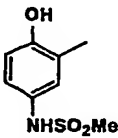
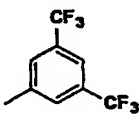
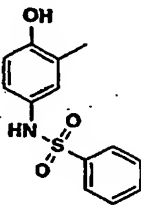
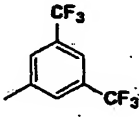
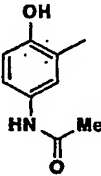
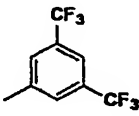
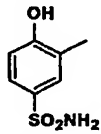
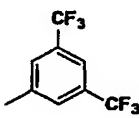
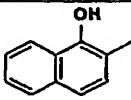
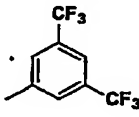
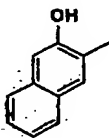
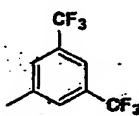
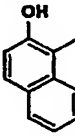
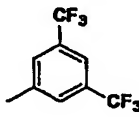
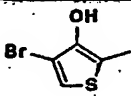
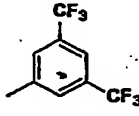
【0094】

【化16】

59		
60		
61		
62		
63		
64		
65		
66		

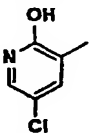
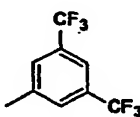
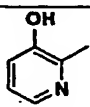
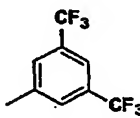
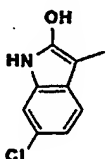
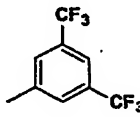
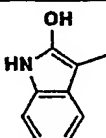
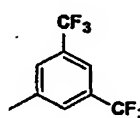
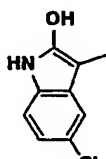
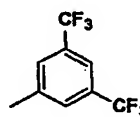
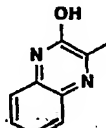
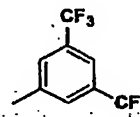
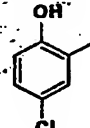
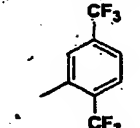
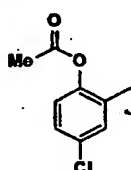
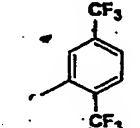
【0095】

【化17】

67		
68		
69		
70		
71		
72		
73		
74		

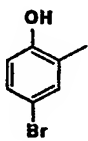
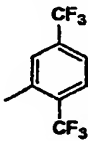
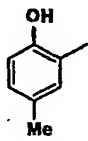
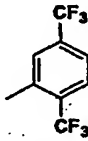
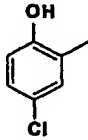
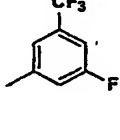
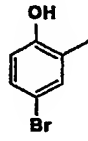
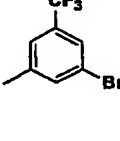
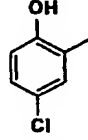
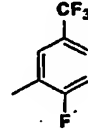
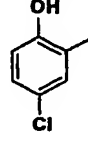
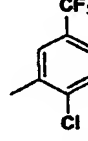
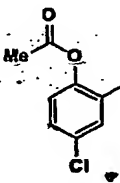
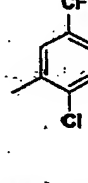
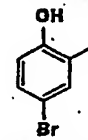
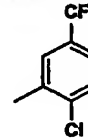
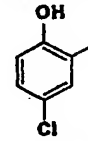
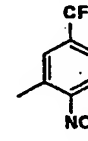
【0096】

【化18】

75		
76		
77		
78		
79		
80		
81		
82		

【0097】

【化19】

83		
84		
85		
86		
87		
88		
89		
90		
91		

【0098】

【化 20】

92		
93		
94		
95		
96		
97		
98		
99		

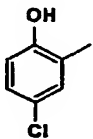
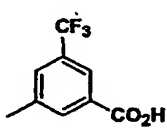
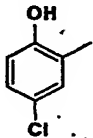
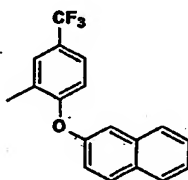
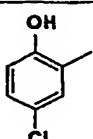
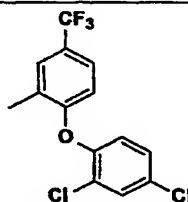
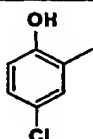
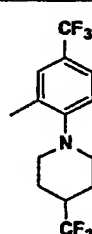
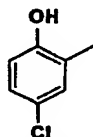
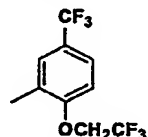
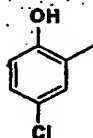
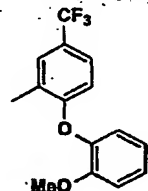
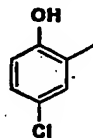
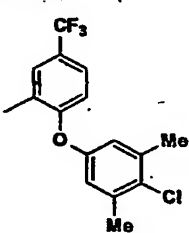
【0099】

【化 21】

100		
101		
102		
103		
104		
105		
106		
107		
108		

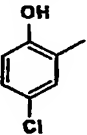
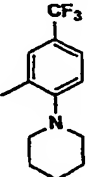
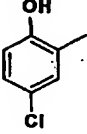
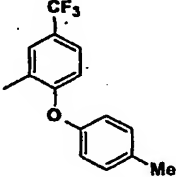
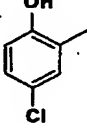
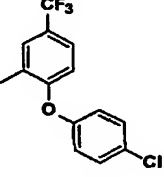
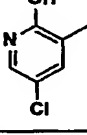
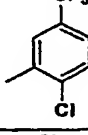
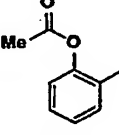
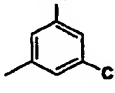

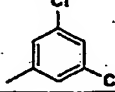
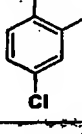
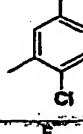
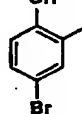
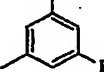
【0100】

【化 22】

109		
110		
111		
112		
113		
114		
115		

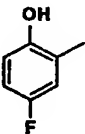
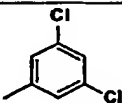
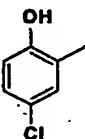
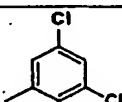
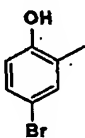
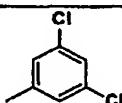
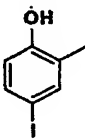
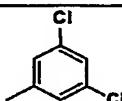
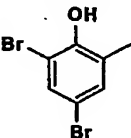
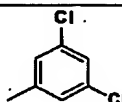
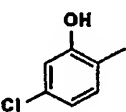
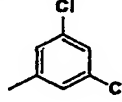
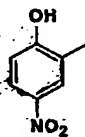
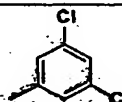
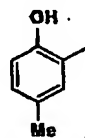
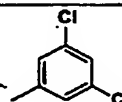
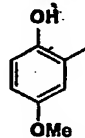
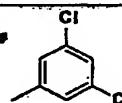
【0101】

【化 23】

116		
117		
118		
119		
120		
121		
122		
123		

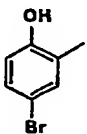
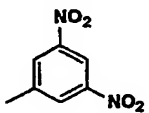
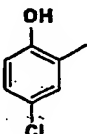
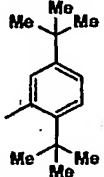
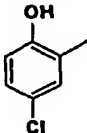
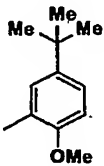
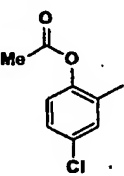
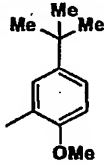
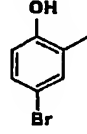
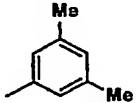
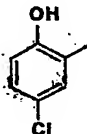
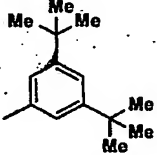
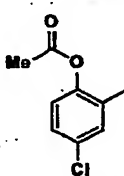
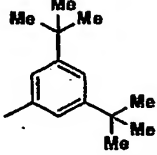
【0102】

【化 24】

124		
125		
126		
127		
128		
129		
130		
131		
132		

【0103】

【化 25】

133		
134		
135		
136		
137		
138		
139		

【0104】

【化 26】

140		
141		
142		
143		
144		
145		
146		

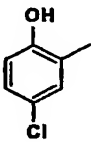
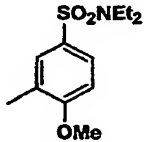
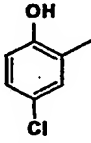
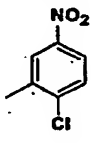
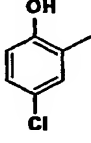
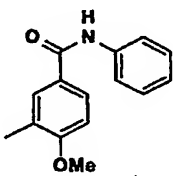
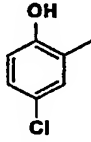
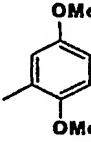
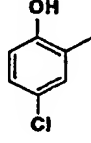
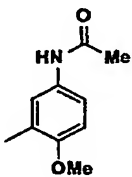
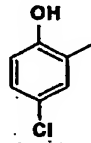
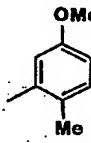
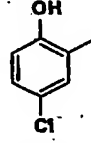
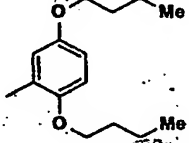
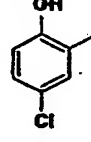
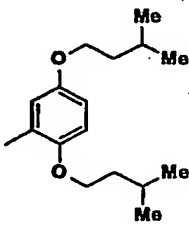
【0105】

【化 27】

147		
148		
149		
150		
151		
152		
153		
154		

【0106】

【化 28】

155		
156		
157		
158		
159		
160		
161		
162		

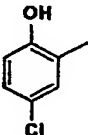
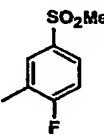
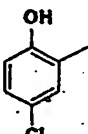
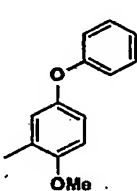
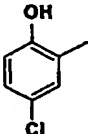
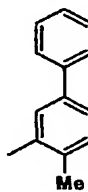
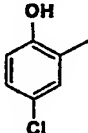
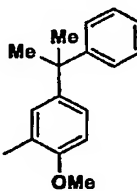
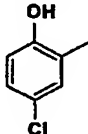
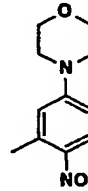
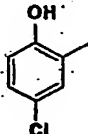
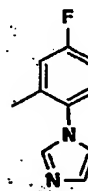
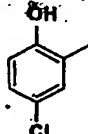
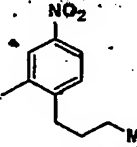
、【0107】

【化 29】

163		
164		
165		
166		
167		
168		
169		

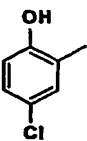
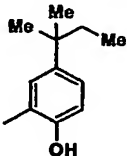
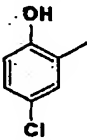
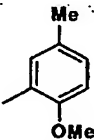
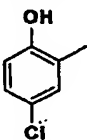
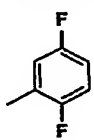
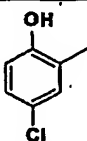
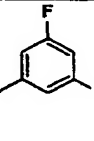
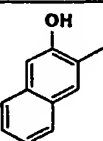
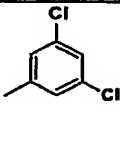
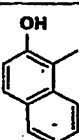
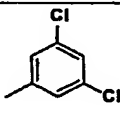
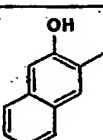
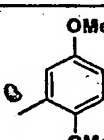
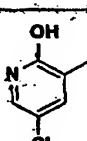
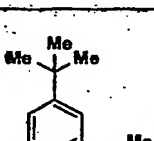
【0108】

【化30】

170		
171		
172		
173		
174		
175		
176		

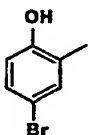
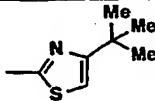
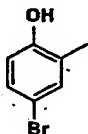
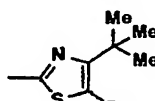
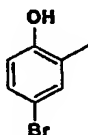
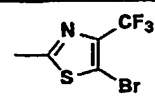
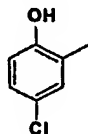
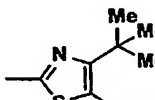
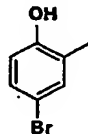
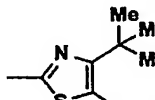
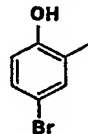
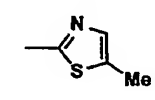
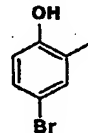
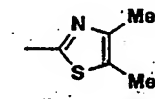
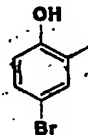
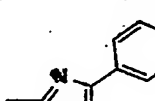
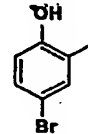
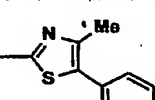
【0109】

【化 31】

177		
178		
179		
180		
181		
182		
183		
184		

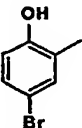
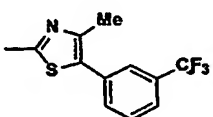
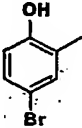
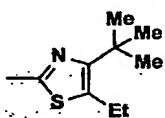
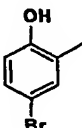
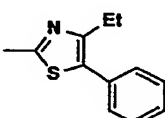
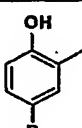
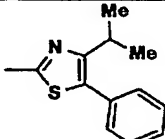
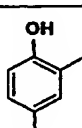
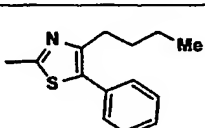
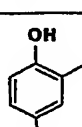
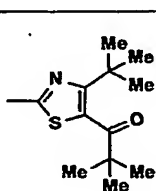
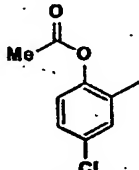
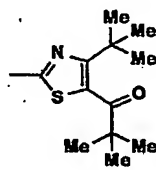
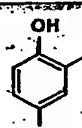
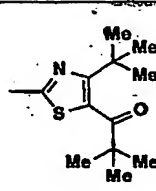
【0110】

【化 32】

185		
186		
187		
188		
189		
190		
191		
192		
193		

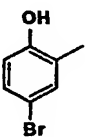
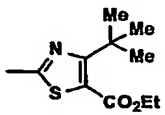
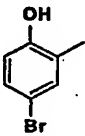
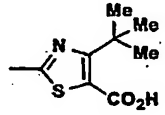
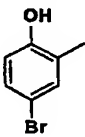
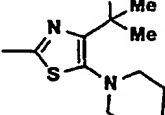
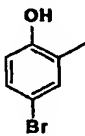
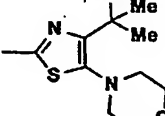
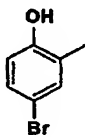

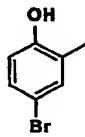
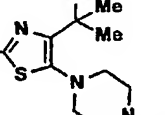
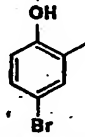
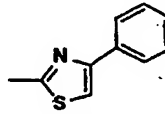
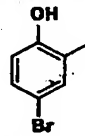
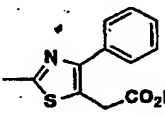
【0111】

【化 33】

194		
195		
196		
197		
198		
199		
200		
201		

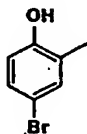
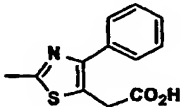
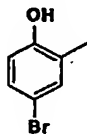
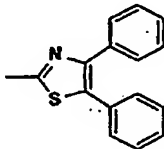
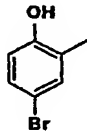
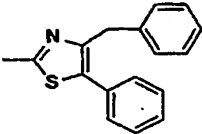
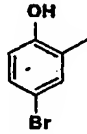
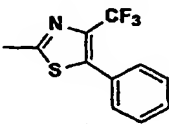
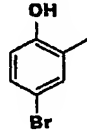
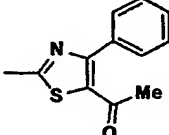
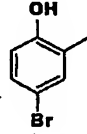
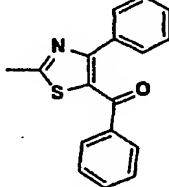
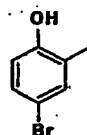
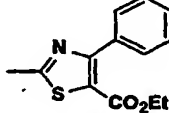
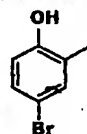
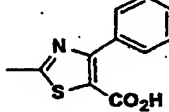
【0112】

【化 34】

202		
203		
204		
205		
206		
207		
208		
209		

【0113】

【化 35】

210		
211		
212		
213		
214		
215		
216		
217		

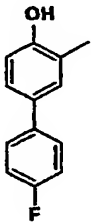
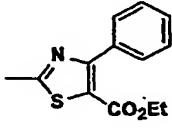
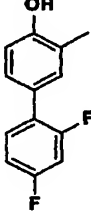
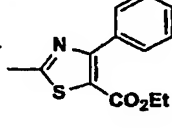
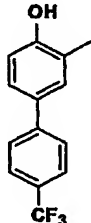
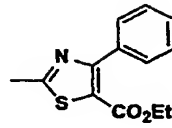
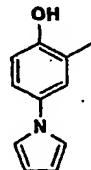
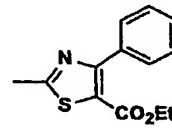
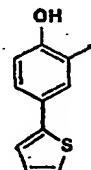
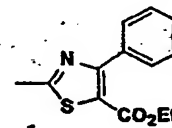
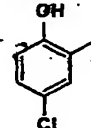
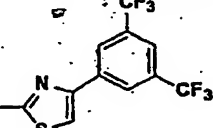
【0114】

【化 36】

218		
219		
220		
221		
222		
223		
224		
225		

【0115】

【化 37】

226		
227		
228		
229		
230		
231		

【0116】

【化 38】

232		
233		
234		
235		
236		
237		
238		
239		
240		

【0117】

【化39】

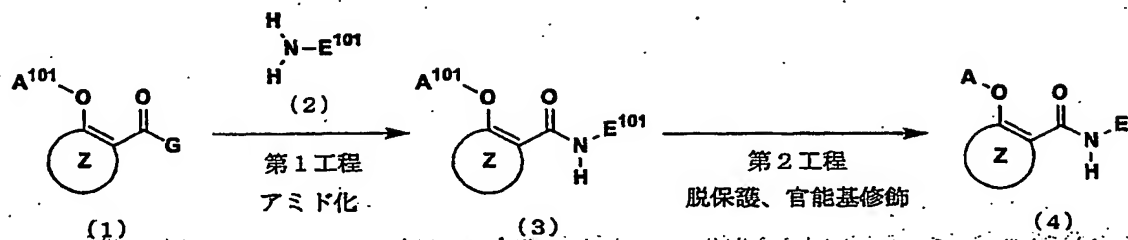
241		
242		
243		
244		
245		
246		

【0118】

一般式 (I) で表される化合物は、例えば、以下の反応工程式に示した方法によって製造することができる。

反応工程式

【化40】



(式中、A及びEは、一般式 (I) における定義と同意義であり、A¹⁰¹は水素

原子又はヒドロキシ基の保護基（好ましくは、メチル基等のアルキル基；ベンジル基等のアラルキル基；アセチル基；メトキシメチル基等のアルコキシアルキル基；トリメチルシリル基等の置換シリル基）を表し、E¹⁰¹は、一般式（I）の定義におけるE又はEの前駆体を表し、Gはヒドロキシ基、ハロゲン原子（好ましくは、塩素原子）、炭化水素-オキシ基（好ましくは、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリール-オキシ基）、アシル-オキシ基、イミド-オキシ基等を表す）

【0119】

（第1工程）

カルボン酸誘導体（1）とアミン（2）とを脱水縮合させることにより、アミド（3）製造することができる。この反応は、酸ハロゲン化剤又は脱水縮合剤の存在下、塩基の存在又は非存在下、無溶媒又は非プロトン性溶媒中0℃～180℃の反応温度で行われる。

この反応は、酸ハロゲン化剤又は脱水縮合剤の存在下、塩基の存在又は非存在下、無溶媒又は非プロトン性溶媒中0℃～180℃の反応温度で行われる。

酸ハロゲン化剤としては、例えば、塩化チオニル、臭化チオニル、塩化スルフリル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リンなどを挙げることができ、A¹⁰¹が水素原子の場合には三塩化リンが、A¹⁰¹がアセチル基等の場合にはオキシ塩化リンが好ましい。脱水縮合剤としては、例えば、N，N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジフェニルホスホリルアジドなどを挙げることができる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N，N'-ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。非プロトン性溶媒としてはジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、モノクロロベンゼン、o-ジクロロベンゼン、N，N'-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどを挙げることができ、酸ハロゲン化剤の存在下に反応を行う場合には、特に、トルエン、モノクロロベンゼン、o-ジクロロベンゼンが好ましい。

また、例えば、J. Med. Chem., 1998, 41, 2939. に記載の方法及びこれらに準じた方法により、予めカルボン酸から酸塩化物を製造、単離し、次いでE101を有するアミンと反応させることにより目的とするアミドを製造することもできる。

【0120】

(第2工程)

アミド(3)が保護基を有する場合及び／又は官能基修飾に有利な置換基(例えば、アミノ基及びその保護体若しくは前駆体；カルボキシ基及びその保護体若しくは前駆体；ヒドロキシ基及びその保護体若しくは前駆体など)を有する場合、この工程で脱保護反応及び／又は官能基修飾反応を行うことにより最終目的物である化合物(4)を製造することができる。該反応は、種々の公知の方法を用いることができ、脱保護反応及び官能基修飾反応としては、例えば、「プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Syntheses)」(P. G. M. ブッツ (P. G. M. Wuts)、T. グリーン (T. Green) 編、第3版、1999年、ウィリー、ジョン アンド サンズ (Wiley, John & Sons) 刊)、「ハンドブック オブ リエージェンツ フォー オーガニック シンセシス (Handbook of Reagents for Organic Synthesis)」(L. A. パケット (L. A. Paquette) 編、全4巻、1999年、ウィリー、ジョン アンド サンズ (Wiley, John & Sons) 刊)等に記載の方法を；官能基修飾反応としては、例えば、「パラジウム リエージェンツ イン オーガニック シンセシス (Palladium Reagents in Organic Syntheses)」(R. F. ヘック (R. F. Heck) 著、1985年、アカデミック プレス (Academic Press) 刊)、「パラジウム リエージェンツ アンド カタリスト：イノベーション イン オーガニック シンセシス (Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis)」(辻二郎 (J. Tsuji) 著、1999年、ウィリー、ジョン アンド サンズ (W

iley, John & Sons) 刊等に記載の方法を用いることができる。本明細書の実施例には、一般式 (I) に包含される代表的化合物の製造方法が具体的に説明されている。従って、当業者は、上記の一般的な製造方法の説明及び実施例の具体的製造方法の説明を参照しつつ、適宜の反応原料、反応試薬、反応条件を選択し、必要に応じてこれらの方法に適宜の修飾ないし改変を加えることによって、一般式 (I) に包含される化合物をいずれも製造可能である。

【0121】

一般式 (I) で示される化合物はNF- κ B及びAP-1の両者に対して活性化抑制作用を有しており、アルツハイマー症の予防及び／又は治療のための医薬、あるいはてんかんの予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として用いられる。本明細書において、アルツハイマー症の予防及び／又は治療とは、A β の蓄積抑制作用、神経細胞死抑制作用、脳萎縮抑制作用、神経原繊維変化抑制作用、及び痴呆改善作用などを含めて最も広義に解釈しなければならない、いなかの意味においても限定的に解釈してはならない。また、本明細書において、てんかんの予防及び／又は治療とは、強直間代発作、欠神発作、ミオクロニー発作等のてんかん発作抑制作用、大脳の神経細胞の異常興奮抑制作用、海馬の神経細胞死抑制作用等を含めて最も広義に解釈しなければならない、いかなる意味においても限定的に解釈してはならない。

【0122】

本発明の医薬の有効成分としては、一般式 (I) で表される化合物及び薬理学的に許容されるそれらの塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の1種又は2種以上を用いることができる。本発明の医薬としては上記の物質自体を用いてもよいが、好適には、本発明の医薬は有効成分である上記の物質と1又は2以上の薬学的に許容される製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で提供される。上記医薬組成物において、製剤用添加物に対する有効成分の割合は、1重量%から90重量%程度である。

【0123】

本発明の医薬は、例えば、顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、又は液剤などの経口投与用の医薬組成物として投

与してもよいし、静脈内投与、筋肉内投与、若しくは皮下投与用の注射剤、点滴剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点鼻剤、点耳剤、点眼剤、吸入剤などの非経口投与用の医薬組成物として投与することもできる。粉末の形態の医薬組成物として調製された製剤を用時に溶解して注射剤又は点滴剤として使用してもよい。

【0124】

医薬用組成物の製造には、固体又は液体の製剤用添加物を用いることができる。製剤用添加物は有機又は無機のいずれであってもよい。すなわち、経口用固形製剤を製造する場合は、主薬に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などの形態の製剤を調製することができる。用いられる賦形剤としては、例えば、乳糖、蔗糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、デンプン、タルク、ソルビット、結晶セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウム、二酸化ケイ素などを挙げることができる。結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチンなどを挙げることができる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油などを挙げることができる。着色剤としては、通常医薬品に添加することが許可されているものであればいずれも使用することができる。矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍腦、桂皮末などを使用することができる。これらの錠剤、顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングを付することができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤等を添加することができる。

【0125】

経口投与のための液体製剤、例えば、乳剤、シロップ剤、懸濁剤、液剤の製造には、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば水又は植物油を用いることができる。この製剤には、不活性な希釈剤以外に、補助剤、例えば湿潤剤、懸濁補助

剤、甘味剤、芳香剤、着色剤又は保存剤を配合することができる。液体製剤を調製した後、ゼラチンのような吸収されうる物質のカプセル中に充填してもよい。非経口投与用の製剤、例えば注射剤又は坐剤等の製造に用いられる溶剤又は懸濁剤としては、例えば、水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチンを挙げることができる。坐剤の製造に用いられる基剤としては、例えば、カカオ脂、乳化カカオ脂、ラウリン脂、ウィテップゾールを挙げることができる。製剤の調製方法は特に限定されず、当業界で汎用されている方法はいずれも利用可能である。

【0126】

注射剤の形態にする場合には、担体として、例えば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、クエン酸、酢酸、リン酸、乳酸、乳酸ナトリウム、硫酸及び水酸化ナトリウム等の希釈剤；クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム及びリン酸ナトリウム等の pH 調整剤及び緩衝剤；ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸及びチオ乳酸等の安定化剤等が使用できる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するために十分な量の食塩、ブドウ糖、マンニトール又はグリセリンを製剤中に配合してもよく、通常の溶解補助剤、無痛化剤又は局所麻酔剤等を使用することもできる。

【0127】

軟膏剤、例えば、ペースト、クリーム及びゲルの形態にする場合には、通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤及び保存剤等を必要に応じて配合することができ、常法により成分を混合して製剤化することができる。基剤としては、例えば、白色ワセリン、ポリエチレン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン及びベントナイト等を使用することができる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等を使用することができる。貼付剤の形態にする場合には、通常の支持体上に上記軟膏、クリーム、ゲル又はペースト等を常法により塗布することができる。支持体としては、綿、スプ及び化学繊維からなる織布又は不織布；軟質塩化ビニル、ポリエチレン及びポリウレタン等のフィルム又は発泡体シートを好適に使用できる。

【0128】

本発明の医薬の投与量は特に限定されないが、経口投与の場合には、成人一日あたり有効成分である上記物質の重量として通常 0.01～5,000mg である。この投与量を患者の年齢、病態、症状に応じて適宜増減することが好ましい。前記一日量は一日に一回、又は適当な間隔をおいて一日に 2～3 回に分けて投与してもよいし、数日おきに間歇投与してもよい。注射剤として用いる場合には、成人一日あたり有効成分である上記物質の重量として 0.001～100mg 程度である。

【0129】

【実施例】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。実施例中、化合物番号は上記の表において示した化合物の番号と対応させてある。また、本実施例中には、市販の試薬を購入しそのまま試験に供した化合物が含まれる。そのような化合物については、試薬の販売元及びカタログに記載されているコード番号を示す。

【0130】

例 1：化合物番号 1 の化合物の製造

〇ーアセチルサリチロイルクロリド (345mg, 1.7mmol) のベンゼン (10mL) 溶液に、氷冷、アルゴン雰囲気下、3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン (500mg, 2.2mmol)、ピリジン (0.5mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 2 規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製して、標題化合物の白色固体 (570mg, 84.2%) を得た。

mp 124-125℃.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.36 (3H, s), 7.19 (1H, dd, $J=8.0, 1.2\text{ Hz}$), 7.39 (1H, td, $J=7.6, 1.2\text{ Hz}$), 7.57 (1H, ddd, $J=8.0, 7.6, 1.6\text{ Hz}$), 7.6

5 (1H, s), 7.83 (1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz), 8.11 (2H, s), 8.31 (1H, s).

【0131】

例2: 化合物番号2の化合物の製造

2-アセトキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号1; 100 mg, 0.25 mmol)のエタノール(5 mL)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(0.5 mL, 1 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去て得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体(40 mg, 45.1%)を得た。

mp 179-180°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.96-7.02 (2H, m), 7.45 (1H, ddd, $J=8.0, 7.2, 1.6$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.87 (1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz), 8.46 (2H, s), 10.80 (1H, s), 11.26 (1H, s).

【0132】

例3: 化合物番号3の化合物の製造

5-フルオロサリチル酸(156 mg, 1 mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(229 mg, 1 mmol)、三塩化リン(44 μL , 0.5 mmol)、モノクロロベンゼン(5 mL)の混合物を、アルゴン雰囲気下、3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチル(50 mL)で希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン: 酢酸エチル=6:1)で精製して、標題化合物の白色固体(215 mg, 58.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.04 (1H, ddd, $J=9.0, 4.5, 1.2$ Hz), 7.30-7.37 (1H, m), 7.66 (1H, ddd, $J=9.0, 3.3, 1.2$ Hz), 7.84 (1H, s), 8.46 (2

H, s), 10.85 (1H, s), 11.21 (1H, brs).

【0133】

例4: 化合物番号4の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 85.5%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.05 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.45 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.39 (1H, s).

【0134】

例5: 化合物番号5の化合物の製造

N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号4; 1.51 g, 3 mmol)、ピリジン (285 mg, 3.6 mmol) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液に、氷冷下、アセチルクロリド (234 mg, 3.3 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧留去て得られた残渣に2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体 (1.06 g, 83.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.22 (3H, s), 7.35 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.37 (2H, s), 11.05 (1H, brs).

【0135】

例6: 化合物番号6の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 88.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.98 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
7.59 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.
98 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.43 (2H, s), 10.82 (1
H, s), 11.37 (1H, s).

【0136】

例7: 化合物番号7の化合物の製造

原料として、5-ヨードサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル)
アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 62.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.86 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$),
7.74 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.
13 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.84 (2H, s), 10.82 (1
H, s), 11.41 (1H, s).

【0137】

例8: 化合物番号8の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル)
アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 57.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.18 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$),
7.86 (1H, s), 8.31 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 8.
45 (2H, s), 8.70 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 11.12 (1
H, s).

【0138】

例9: 化合物番号9の化合物の製造

原料として、5-シアノサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル)
アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 16.6%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.15 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$),
7.85 (1H, s), 7.86 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 8

. 22 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.43 (2H, s), 10.93 (1H, s), 12.00 (1H, brs).

【0139】

例10: 化合物番号10の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 54.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.92 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J=8.7, 1.8$ Hz), 7.71 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.82 (1H, s), 8.47 (2H, s); 10.80 (1H, s), 11.14 (1H, s).

【0140】

例11: 化合物番号11の化合物の製造

原料として、5-[(1, 1-ジメチル) エチル] サリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 53.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.30 (9H, s), 6.96 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.83 (1H, s), 8.46 (2H, s), 10.80 (1H, s) 11.12 (1H, s).

【0141】

例12: 化合物番号12の化合物の製造

(1) 5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸 メチルエステル
5-アセチルサリチル酸 メチルエステル (13.59 g, 70 mmol)、ベンジルブロミド (17.96 g, 105 mmol)、炭酸カリウム (19.35 g, 140 mmol)、メチルエチルケトン (350 mL) の混合物を8時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順

次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して、標題化合物の白色固体 (14.20 g, 71.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.58 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.27 (2H, s), 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.26–7.43 (3H, m), 7.47–7.50 (2H, m), 8.07 (1H, d, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

【0142】

(2) 5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸

5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸 メチルエステル (5.69 g, 20 mmol) のメタノール/テトラヒドロフラン (20 mL + 20 mL) 混合溶液に、2規定水酸化ナトリウム (11 mL) を加え、8時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に2規定塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテルで洗浄して、標題化合物の白色固体 (4.92 g, 91.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.55 (3H, s), 5.32 (2H, s), 7.30–7.43 (4H, m), 7.49–7.52 (2H, m), 8.09 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

【0143】

(3) 5-アセチル-2-ベンジルオキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸 (4.87 g, 18 mmol)、3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン (4.54 g, 19.8 mmol)、ピリジン (5.70 g, 72 mmol) のテトラヒドロフラン/ジクロロメタン (72 mL + 36 mL) 混合溶液に、氷冷下、オキシ塩化リン (1.85 mL, 19.8 mmol) を加え、次いで室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に1規定塩酸 (100 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢

酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1→2：1）で精製して、標題化合物の微黄緑色固体（5.47 g, 63.1%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.57 (3H, s), 7.11 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.86 (1H, s), 8.05 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.47 (2H, s), 10.96 (1H, s), 11.97 (1H, br s).

【0144】

(4) 5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号12)

5-アセチル-2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (602 mg, 1.25 mmol)、5%パラジウム炭素 (60 mg) にエタノール (6 mL)、テトラヒドロフラン (72 mL) を加え、水素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。不溶物を濾別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を *n*-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体 (230 mg, 47.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.59 (3H, s), 5.35 (2H, s), 7.32-7.36 (3H, m), 7.43 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.52-7.55 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.16 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.31 (2H, s), 10.89 (1H, s).

【0145】

例13：化合物番号13の化合物の製造

5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号12; 50.5 mg, 0.13 mmol) のエタノール (2 mL) 懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム (23.6 mg, 0.62 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテル／*n*-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色粉末 (39.7 mg, 78.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.34 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.71 (1H, q, $J=6.3\text{ Hz}$), 5.18 (1H, brs), 6.97 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.48 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.32 (1H, s).

【0146】

例 14 : 化合物番号 14 の化合物の製造

5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 12; 100.0 mg, 0.26 mmol) のエタノール (3 mL) 溶液に、ピリジン (45 μL , 0.56 mmol)、*O*-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (25.8 mg, 0.31 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製して、標題化合物の白色結晶 (102.1 mg, 95.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.19 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.05 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.77 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.47 (2H, s), 10.87 (1H, s), 11.48 (1H, s).

【0147】

例 15 : 化合物番号 15 の化合物の製造

原料として、5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 12)、及び *O*-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて例 14 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 79.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.24 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.29–7.47 (5H, m), 7.76 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.46 (2H, s), 10.87 (1H, s), 11.47 (1H, s).

【0148】

例16: 化合物番号16の化合物の製造

(1) 5-(2,2-ジシアノエテン-1-イル)-2-ヒドロキシ安息香酸マロノニトリル (132 mg, 2 mmol) のエタノール (6 mL) 溶液に、5-ホルミルサリチル酸 (332 mg, 2 mmol) を加え、氷冷下、ベンジルアミン (0.1 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。析出した黄色結晶を濾取、エタノールから再結晶して、標題化合物の淡黄色固体 (139.9 mg, 32.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.12 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.09 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.41 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

【0149】

(2) N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(2,2-ジシアノエテン-1-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号16) 原料として、5-(2,2-ジシアノエテン-1-イル)-2-ヒドロキシ安息香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 9.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.13 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.04 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 8.36 (1H, s), 8.38 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.43 (2H, s), 11.43 (1H, s).

【0150】

例 17: 化合物番号 17 の化合物の製造

(1) 5-[(2-シアノ-2-メトキシカルボニル) エテン-1-イル]-2-ヒドロキシ安息香酸

5-ホルミルサリチル酸 (332 mg, 2 mmol)、シアノ酢酸メチルエステル (198 mg, 2 mmol)、酢酸 (6 mL)、トリエチルアミン (0.2 mL) の混合物を 5 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、析出した結晶を濾取、n-ヘキサンから再結晶して、標題化合物の淡黄色固体 (327.7 mg, 66.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.85 (3H, s), 7.15 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.20 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 8.37 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J=2.4$ Hz) .

【0151】

(2) 3-({N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル} -4-ヒドロキシフェニル) -2-シアノアクリル酸 メチルエステル (化合物番号 17)

原料として、5-[(2-シアノ-2-メトキシカルボニル) エテン-1-イル]-2-ヒドロキシ安息香酸、及び 3, 5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た

収率 66.3%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.85 (3H, s), 7.15 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.20 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 8.37 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J=2.4$ Hz) .

【0152】

例 18: 化合物番号 18 の化合物の製造

3-({N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル} -4-ヒドロキシフェニル) -2-シアノアクリル酸 メチルエステル (化合物番号 17; 50 mg, 0.11 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム (0.11 mL, 0.22 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を

飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の淡黄色固体 (13.5 mg, 30.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.12 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.94 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.45 (2H, s), 9.87 (1H, s), 11.41 (1H, s).

【0153】

例19: 化合物番号19の化合物の製造

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド (化合物番号7; 475 mg, 1 mmol)、スチレン (130 mg, 1.25 mmol)、酢酸パラジウム (4.5 mg, 0.02 mmol)、トリス(オルト-トリル)ホスフィン (12.2 mg, 0.04 mmol)、ジイソプロピルアミン (388 mg, 3 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) の混合物を8時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: イソプロピルエーテル = 2:1 → 1:1) で精製して、標題化合物の淡黄色固体 (173 mg, 38.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.04 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.20-7.29 (3H, m), 7.38 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.86 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.49 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.33 (1H, brs)

【0154】

例20: 化合物番号20の化合物の製造

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-

ヨードベンズアミド (化合物番号7; 950 mg, 2 mmol)、トリメチルシリルアセチレン (246 mg, 2.5 mmol)、トリエチルアミン (2 mL) のN, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (23 mg, 0.02 mmol)、沃化第一銅 (4 mg, 0.02 mmol) を加え、40℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチル (100 mL) 及び1規定クエン酸 (100 mL) にあけて攪拌し、次いでセライト濾過した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 19:1) で精製、n-ヘキサンで結晶化して、標題化合物の白色結晶 (286 mg, 32.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 0.23 (9H, s), 7.00 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.46 (2H, s), 10.86 (1H, s), 11.69 (1H, s).

【0155】

例21: 化合物番号21の化合物の製造

N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-[(トリメチルシリル) エチニル] ベンズアミド (化合物番号20; 233 mg, 0.5 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム (1 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をエタノール/水から再結晶して、標題化合物の灰白色結晶 (67 mg, 35.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 4.11 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J=8.4, 2.1$ Hz), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.46 (2H, s), 8.46 (2H, s), 10.86 (1H, s), 11.62 (1H, s).

【0156】

例22: 化合物番号22の化合物の製造

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号7)、及びフェニルアセチレンを用いて例20と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.06 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.42-7.46 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.64 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 7.86 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.48 (2H, s), 10.94 (1H, s), 11.64 (1H, brs).

【0157】

例23: 化合物番号23の化合物の製造

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号7; 200mg, 0.42mmol)の1, 2-ジメトキシエタン(3mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(16mg, 0.0014mmol)を添加し、室温で5分間攪拌した。次いでジヒドロキシフェニルボラン(57mg, 0.47mmol)、1mol/L炭酸ナトリウム水溶液(1.3mL)を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン: 酢酸エチル=6:1→3:1)で精製して、標題化合物の白色結晶(109mg, 61.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.12 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.33-7.38 (1H, m), 7.48 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.67-7.70 (2H, m), 7.79 (1H, dd, $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$), 7.87 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.49 (2H, s), 10.92 (1H, s), 11.41 (1H, s).

【0158】

例 24: 化合物番号 24 の化合物の製造

原料として、N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5- (フェニルエチニル) ベンズアミド (化合物番号 22) を用いて例 12 (4) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 86.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.88 (4H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.15-7.34 (6H, m), 7.76 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.79 (1H, s), 11.15 (1H, s).

【0159】

例 25: 化合物番号 25 の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5- (トリフルオロメチル) 安息香酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た (2-ヒドロキシ-5- (トリフルオロメチル) 安息香酸: Chem. Pharm. Bull, 1996, 44, 734. 参照)。

収率: 44.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 7.17 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$) 7.72-7.75 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.17 (2H, s), 8.35 (1H, s) 11.88 (1H, s).

【0160】

例 26: 化合物番号 26 の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5- (ペンタフルオロエチル) 安息香酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た (2-ヒドロキシ-5- (ペンタフルオロエチル) 安息香酸: Chem. Pharm. Bull, 1996, 44, 734. 参照)。

収率: 65.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 7.19 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$) 7.70 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.17 (2H, s), 8.37 (1H, s), 11.92 (1H

, s) .

【0161】

例 27 : 化合物番号 27 の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-(ピロール-1-イル)安息香酸、及び 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 57.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.27 (2H, dd, $J=2.4, 1.8\text{ Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.29 (2H, dd, $J=2.4, 1.8\text{ Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.86 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.47 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.24 (1H, s) .

【0162】

例 28 : 化合物番号 28 の化合物の製造

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号 7)、及び 2-チオフェンボロン酸を用いて例 23 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.08 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=5.4, 3.6\text{ Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=3.6, 1.2\text{ Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=5.1, 10.9\text{ Hz}$), 7.75 (1H, dd, $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$), 7.59 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.48 (2H, s), 10.91 (1H, s), 11.38 (1H, s) .

【0163】

例 29 : 化合物番号 29 の化合物の製造

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号 7)、及び 3-チオフェンボロン酸例 23 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 38.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.06 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J=4.8, 1.5\text{ Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J=4.8, 3.0\text{ Hz}$), 7.81-7.84 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.49 (2H, s), 10.90 (1H, s), 11.33 (1H, s).

【0164】

例 30 : 化合物番号 30 の化合物の製造

(1) 2-ベンジルオキシ-5-(2-プロモアセチル)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

5-アセチル-2-ベンジルオキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (例 12 (3) の化合物; 4.81 g, 10 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、フェニルトリメチルアンモニウムトリプロミド (3.75 g, 10 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を亜硫酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製、酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶して、標題化合物の白色固体 (2.39 g, 42.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 4.91 (2H, s), 5.36 (2H, s), 7.32-7.35 (3H, m), 7.47 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.52-7.56 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.21 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.31 (2H, s), 10.91 (1H, s).

【0165】

(2) 2-ベンジルオキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンズアミド

2-ベンジルオキシ-5-(2-プロモアセチル)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (280 mg, 0.5 mmol)、チオアセタミド (41 mg, 0.55 mmol)、炭酸水素ナトリウム (50 mg

、0.60 mmol)、エタノール(15 mL)の混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、炭酸水素ナトリウムで中和、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して、標題化合物の白色固体(181 mg, 67.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.72 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.33-7.36 (3H, m), 7.40 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.54-7.57 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.12 (1H, dd, $J=8.7, 2.1$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.31 (2H, s), 10.86 (1H, s)。

【0166】

(3) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンズアミド(化合物番号30)
2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンズアミド(160 mg, 0.3 mmol)、10%パラジウム-炭素(240 mg)にエタノール(10 mL)を加え、水素雰囲気下、3.5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を減圧留去して、標題化合物の白色固体(103.4 mg, 79.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.72 (3H, s), 7.08 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.01 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 8.42 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.50 (2H, s), 10.96 (1H, s), 11.40 (1H, s)。

【0167】

例31: 化合物番号31の化合物の製造

2-ベンジルオキシ-5-(2-プロモアセチル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例12(3)の化合物; 280 mg, 0.5 mmol)、2-アミノピリジン(51.8 mg, 0.55 mmol)

、炭酸水素ナトリウム (50 mg, 0.6 mmol)、エタノール (10 mL) の混合物を 2 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) で精製して、白色固体 (130.3 mg) を得た。次いでこの固体 (108 mg, 0.19 mmol) と 10% パラジウム-炭素 (11 mg)、エタノール (8 mL)、酢酸エチル (8 mL) の混合物を、水素雰囲気下、7 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3) で精製して、標題化合物の白色固体 (18.3 mg, 20.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.90 (1H, dt, $J=6.6, 0.9$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.25 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.86 (1H, s), 8.04 (1H, dd, $J=8.7, 2.1$ Hz), 8.35 (1H, s), 8.48-8.56 (4H, m), 11.00 (1H, s), 11.41 (1H, s)。

【0168】

例 32 : 化合物番号 32 の化合物の製造

(1) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヨード-2-メトキシメトキシベンズアミド

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド (化合物番号 7; 4.75 g, 10 mmol)、クロロメチルメチルエーテル (1.14 mL, 15 mmol)、炭酸カリウム (2.76 g, 20 mmol)、アセトン (50 mL) の混合物を 8 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製、n-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体 (3.96 g, 76.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.38 (3H, s), 5.28 (2H, s), 7.12 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.81 (1H, s), 7.82 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.40 (2H, s), 10.87 (1H, s).

【0169】

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシメトキシ-5-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヨード-2-メトキシメトキシベンズアミド (0.20 g, 0.39 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) 溶液に、トリ-n-ブチル(2-ピリジル)スズ (0.13 ml, 0.41 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (32.1 mg, 0.05 mmol) を加え、 100°C で1.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 \rightarrow 1:1) で精製して、標題化合物の白色粉末 (37.9 mg, 20.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.64 (3H, s), 5.53 (2H, s), 7.23-7.28 (1H, m), 7.36 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.65 (1H, s), 7.77-7.84 (2H, m), 8.20 (2H, s), 8.31 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.68-8.70 (1H, m), 8.83 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.12 (1H, s).

【0170】

(3) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド (化合物番号32)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシメトキシ-5-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド (37.9 mg, 0.08 mmol) にメタノール (3 ml)、濃塩酸 (0.5 ml) を加え、2時間加熱還流した

。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製して、標題化合物の白色粉末（16.2 mg, 47.2%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.13 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.33 (1H, ddd, $J=7.5, 6.3, 1.2\text{ Hz}$), 7.86-7.91 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.20 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 8.50 (2H, s), 8.59 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.64-8.66 (1H, m), 10.97 (1H, s), 11.53 (1H, s).

【0171】

例 33：化合物番号 33 の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス（トリフルオロメチル）アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：56.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.77 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.84 (1H, s), 10.91 (1H, s).

【0172】

例 34：化合物番号 34 の化合物の製造

(1) 5-アセチル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル
5-アセチルサリチル酸 メチルエステル (5.00 g, 25.7 mmol)、炭酸カリウム (7.10 g, 51.4 mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド (25 mL) の混合物に、氷冷下、沃化メチル (2.5 mL, 40.1 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、塩酸で中和、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を懸濁洗浄（イソプロピルエー

テル/n-ヘキサン)して、標題化合物の白色結晶(5.17g, 96.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.59 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.04 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.12 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$) .

【0173】

(2) 5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル

5-アセチル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル (0.50g, 2.40 mmol)、tert-ブトキシカリウム (0.81g, 7.22 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL) の混合物に、氷冷下、沃化メチル (0.5 mL、8.03 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、塩酸で中和、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1 \rightarrow 2:1) で精製して、標題化合物の薄黄色オイル (143.1 mg, 25.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.22 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.52 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.05 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.13 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$) .

【0174】

(3) 5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸

5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル (143.1 mg, 0.60 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム溶液 (1 mL) を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、標題化合物の白色結晶 (134 mg, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.22 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.

5.9 (1H, m), 4.15 (3H, s), 7.16 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.24 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 8.73 (1H, d, $J=2.1$ Hz).

【0175】

(4) 5-ブチリル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシベンズアミド

原料として、5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.23 (6H, d, $J=6.9$ Hz), 3.64 (1H, m), 4.20 (3H, s), 7.18 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.65 (1H, s), 8.19 (2H, s), 8.22 (1H, dd, $J=8.7, 2.1$ Hz), 8.88 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.98 (1H, s).

【0176】

(5) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-イソブチリルベンズアミド (化合物番号34)

5-ブチリル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシベンズアミド (143.4 mg, 0.33 mmol)、2, 4, 6-コリジン (3 ml)、沃化リチウム (53.1 mg, 0.40 mmol) の混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 1) で精製し、酢酸エチル/イソプロピルエーテルで結晶化して、標題化合物の白色結晶 (90.3 mg, 65.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.12 (6H, d, $J=6.9$ Hz), 3.66 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, dd, $J=8.4, 2.4$ Hz), 8.45 (1H

, d, $J=2.4$ Hz), 8.47 (2H, s), 10.93 (1H, s), 11.95 (1H, brs).

【0177】

例35: 化合物番号35の化合物の製造

原料として、4-ヒドロキシイソフタル酸-1-メチルエステル、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行って、標題化合物を得た。

収率: 91.5%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.85 (3H, s), 7.12 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.86 (1H, s), 8.02 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 8.46-8.47 (3H, m), 10.96 (1H, s), 12.03 (1H, brs).

【0178】

例36: 化合物番号36の化合物の製造

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシイソフタルアミン酸メチルエステル(化合物番号35; 2.85 g, 7 mmol)のメタノール/テトラヒドロフラン(14 mL+14 mL)懸濁液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(14 mL)を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸(20 mL)を加え、析出した固体を濾取、水洗、乾燥して、標題化合物の白色結晶(2.68 g, 97.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.10 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.82 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.01 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 8.47 (2H, s), 8.48 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 10.97 (1H, s), 11.98 (1H, brs).

【0179】

例37: 化合物番号37の化合物の製造

4-ヒドロキシイソフタル酸(182 mg, 1 mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(687 mg, 3 mmol)、三塩化リン(87 μL ; 1 mmol)、トルエン(10 mL)を用いて例3と同様の操作を行い、標題

化合物の白色結晶 (151 mg, 25.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.18 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.82 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.11 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.50 (2H, s), 8.54 (2H, s), 8.56 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.79 (1H, s), 10.99 (1H, s), 11.84 (1H, brs) .

【0180】

例38: 化合物番号38の化合物の製造

(1) 4-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] イソフタラミン酸 メチルエステル

水素化ナトリウム (60%; 1.04 g, 26 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 懸濁液に、氷冷下、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシイソフタラミン酸 メチルエステル (化合物番号35; 8.15 g, 20 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した。次いでベンジルブロミド (4.45 g, 26 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液を加え、60℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶して、標題化合物の白色固体 (5.38 g, 54.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.87 (3H, s), 5.33 (2H, s), 7.33-7.36 (3H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.53-7.56 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.15 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.28 (2H, s), 10.87 (1H, s) .

【0181】

(2) 4-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] イソフタラミン酸

原料として、4-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] イソフタラミン酸 メチルエステルを用いて例36と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 79.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5.32 (2H, s), 7.32-7.34 (3H, m), 7.43 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.52-7.56 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.12 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.28 (2H, s), 10.85 (1H, s), 13.81 (1H, brs).

【0182】

(3) 4-ベンジルオキシ-N³-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹, N¹-ジメチルイソフタルアミド

4-ベンジル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] イソフタラミン酸 (242 mg, 0.50 mmol)、ジメチルアミン塩酸塩 (41 mg, 0.50 mmol)、トリエチルアミン (51 mg, 0.50 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、氷冷下、WSC \cdot HCl (95 mg, 0.50 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を希塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:4) で精製して、標題化合物の白色固体 (165 mg, 64.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.99 (6H, s), 5.29 (2H, s), 7.32-7.38 (4H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.64 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.80 (1H, s), 8.28 (2H, s), 10.83 (1H, s).

【0183】

(4) N³-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-N¹, N¹-ジメチルイソフタルアミド (化合物番号38)

4-ベンジルオキシ-N³-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹, N¹-ジメチルイソフタルアミド(141mg, 0.28mmol)、5%パラジウム-炭素(14mg)、エタノール(5ml)、酢酸エチル(5ml)混合物を、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧留去して、標題化合物の白色固体(106mg, 91.2%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.98 (6H, s), 7.02 (1H, d, J=8.7Hz), 7.52 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 7.84 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=2.1Hz), 8.46 (2H, s), 11.10 (1H, brs), 11.63 (1H, brs).

【0184】

例39: 化合物番号39の化合物の製造

(1) 2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド

原料として、4-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸(例38(2)の化合物)、及びピペリジンを用いて例38(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 56.4%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.53-1.70 (6H, m), 3.44 (2H, brs), 3.70 (2H, brs), 5.26 (2H, s), 7.24 (1H, d, J=8.7Hz), 7.26 (1H, s), 7.52-7.58 (5H, m), 7.66 (2H, s), 7.74 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8.37 (1H, d, J=2.1Hz), 10.27 (1H, s).

【0185】

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド(化合物番号39)

原料として、2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミドを用いて例38

(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 96.3% 白色固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.51 (4H, brs), 1.60-1.65 (2H, m), 3.47 (4H, brs), 7.04 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.46 (2H, s), 10.99 (1H, s), 11.64 (1H, brs).

【0186】

例 40 : 化合物番号 40 の化合物の製造

(1) 2-ベンジル-5-(4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

原料として、4-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸(例 38 (2) の化合物)、及び 4-ベンジルピペリジンを用いて例 38 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 76.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 1.18-1.38 (2H, m), 1.67 (1H, brs), 1.74 (1H, brs), 1.84-1.93 (1H, m), 2.60 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.83 (1H, brs), 3.10 (1H, brs), 3.78 (1H, brs), 4.59 (1H, brs), 5.34 (2H, s), 7.15-7.18 (3H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 7.40-7.46 (4H, m), 7.57-7.63 (3H, m), 7.65 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.96 (2H, s), 8.05 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$).

【0187】

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド(化合物番号 40)

原料として、2-ベンジル-5-(4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミドを用いて例 38 (4) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 54.3% 白色固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.08-1.22 (2H, m), 1.59-1.62 (2H, m), 1.77-1.80 (1H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.87 (2H, brs), 3.75 (1H, br), 4.39 (1H, br), 7.06 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.17-7.20 (3H, m), 7.28 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.93 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.47 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.65 (1H, s).

【0188】

例41: 化合物番号41の化合物の製造

(1) 2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸

メチル 2-メトキシ-5-スルファモイルベンゾエート (4.91 g, 20 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム溶液 (30 mL, 60 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、析出した固体を濾取して、標題化合物の白色固体 (4.55 g, 98.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.89 (3H, s), 7.30 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.32 (2H, s), 7.92 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 13.03 (1H, br).

【0189】

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド

原料として、2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例12(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 24.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.97 (3H, s), 7.38 (2H, s), 7.39 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.9

6 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.43 (2H, s), 10.87 (1H, s).

【0190】

(3) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ジメチルスルファモイル-2-メトキシベンズアミド

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド (442 mg, 1.0 mmol)、沃化メチル (710 mg, 5.0 mmol)、炭酸カリウム (415 mg, 3.0 mmol)、アセトニトリル (10 mL) の懸濁液を3時間加熱還流した。反応混合液を室温まで冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体 (207 mg, 44.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.62 (6H, s), 3.99 (3H, s), 7.45 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.85 (1H, s), 7.91 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.43 (2H, s), 10.90 (1H, s).

【0191】

(4) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ジメチルスルファモイル-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号41)

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ジメチルスルファモイル-2-メトキシベンズアミドを用いて例34(5)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.77 (3H, d, $J=4.5$ Hz), 4.37 (1H, brs), 6.70 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.04 (2H, s).

【0192】

例42: 化合物番号42の化合物の製造

(1) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-

5- (ピロール-1-スルホニル) ベンズアミド

N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド (例 41 (2) の化合物; 442 mg, 1 mmol)、2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン (159 mg, 1.2 mmol)、酢酸 (5 mL) の混合物を 2 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 2) で精製して、標題化合物の白色固体 (436.5 mg, 88.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.96 (3H, s), 6.36 (2H, dd, $J=2.4, 2.1$ Hz), 7.37 (2H, dd, $J=2.4, 2.1$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.85 (1H, s), 8.80 (1H, dd, $J=9.0, 2.4$ Hz), 8.18 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.38 (2H, s), 10.92 (1H, s).

【0193】

(2) N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5- (ピロール-1-スルホニル) ベンズアミド (化合物番号 42)

原料として、N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-メトキシ-5- (ピロール-1-スルホニル) ベンズアミドを用いて例 34 (5) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 79.4%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 6.36 (2H, dd, $J=2.4, 2.1$ Hz), 7.18 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.34 (2H, d, $J=2.4, 2.1$ Hz), 7.86 (1H, s), 7.99 (1H, dd, $J=9.0, 2.7$ Hz), 8.31 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.42 (2H, s), 10.98 (1H, s).

【0194】

例 43: 化合物番号 43 の化合物の製造

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド(化合物番号8)を用いて例38(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 98.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 4.79 (2H, brs), 6.76 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 6.76 (1H, s), 7.09 (1H, dd, $J=2.1, 1.2\text{ Hz}$), 7.80 (1H, s), 8.45 (2H, s), 10.30 (1H, br), 10.84 (1H, s).

【0195】

例44: 化合物番号44の化合物の製造

原料として、5-ジメチルアミノサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 28.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.85 (6H, s), 6.92 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.01 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.62 (1H, s), 10.83 (1H, s).

【0196】

例45: 化合物番号45の化合物の製造

アルゴン雰囲気下、5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号43; 364mg, 1mmol)、ピリジン(95mg, 1.2mmol)、テトラヒドロフラン(10mL)の混合物に、氷冷下、ベンゾイルクロリド(155mg, 1.1mmol)を加え、1時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1)で精製して、標題化合物の白色固体(121mg, 25.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.04 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$),

7.51-7.62 (3H, m), 7.81 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.98 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.49 (2H, s), 10.27 (1H, s), 10.89 (1H, s), 11.07 (1H, s).

【0197】

例 46: 化合物番号 46 の化合物の製造

5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号 43; 100.2 mg, 0.28 mmol) のアセトニトリル(4 ml) 溶液に、4-ジメチルアミノピリジン(3 mg), フェニルイソシアネート(30 μ L, 0.28 mmol) を加え、60℃で5分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、標題化合物の薄褐色固体(54.8 mg, 41.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.93-6.98 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.27 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 7.34-7.46 (2H, m), 7.50 (1H, dd, $J=9.0, 2.4$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.47 (2H, s), 8.56 (1H, s), 8.63 (1H, s), 10.87 (1H, s), 10.89 (1H, s).

【0198】

例 47: 化合物番号 47 の化合物の製造

原料として、5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号 43)、及びフェニルイソチオシアネートを用いて例 46 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 66.3%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.00 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.13 (1H, tt, $J=7.5, 1.2$ Hz), 7.34 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 7.45-7.51 (3H, m), 7.84 (1H, s), 7.

8.7 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.47 (2H, s), 9.65 (1H, s), 9.74 (1H, s), 10.84 (1H, s), 11.32 (1H, s).

【0199】

例48: 化合物番号48の化合物の製造

原料として、5-[(4-ニトロフェニル)ジアゼニル]サリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 11.3%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.23 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.87 (1H, s), 8.06 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.10 (1H, dd, $J=9.0, 2.4$ Hz), 8.44 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.50 (2H, s), 8.53 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 11.13 (1H, s), 12.14 (1H, br).

【0200】

例49: 化合物番号49の化合物の製造

原料として、5-{[(4-ピリジン-2-イル)スルファモイル]フェニル}ジアゼニル]サリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 7.9%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.87 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 7.22 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.21-7.23 (1H, m), 7.77 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 7.87 (1H, s), 7.95-7.98 (3H, m), 8.03-8.07 (4H, m), 8.47 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.49 (2H, s), 11.14 (1H, s), 12.03 (1H, br).

【0201】

例50: 化合物番号50の化合物の製造

(1) 4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸

原料として、4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸 メチルエステルを用いて例36と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 88.0%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 2.16 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.72 (1H, s), 7.77 (1H, s), 9.57 (1H, s), 12.74 (1H, s).

【0202】

(2) 4-アセチルアミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド

原料として、4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例12(3)と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 23.8%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 2.17 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.77-7.82 (3H, m), 8.45-8.49 (2H, m), 9.66 (1H, s), 10.68 (1H, s).

【0203】

(3) 4-アセチルアミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号50)

原料として、4-アセチルアミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドを用いて例34(5)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 72.8%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 2.17 (3H, s), 7.75 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.44 (2H, s), 9.45 (1H, s), 11.16 (1H, brs), 11.63 (1H, brs).

【0204】

例51: 化合物番号51の化合物の製造

原料として、4-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 55. 8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7. 05-7. 08 (2H, m), 7. 84-7. 87 (2H, m), 8. 45 (2H, s), 10. 84 (1H, s) 11. 64 (1H, brs).

【0205】

例52: 化合物番号52の化合物の製造

原料として、6-ヒドロキシサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 86. 9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6. 36 (2H, d, $J=8. 4\text{ Hz}$), 7. 13 (1H, t, $J=8. 4\text{ Hz}$), 7. 79 (1H, s), 8. 38 (2H, s), 11. 40 (2H, brs), 11. 96 (1H, brs).

【0206】

例53: 化合物番号53の化合物の製造

原料として、4-メチルサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 42. 9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2. 32 (3H, s) 6. 82 (1H, d, $J=6. 6\text{ Hz}$) 6. 84 (1H, s) 7. 83 (1H, s) 7. 84 (1H, d, $J=8. 5\text{ Hz}$) 8. 47 (2H, s) 10. 76 (1H, s) 11. 44 (1H, s).

【0207】

例54: 化合物番号54の化合物の製造

原料として、5-ブロモ-4-ヒドロキシサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

。

収率: 82. 4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 5.89 (1H, s) 6.70 (1H, s) 7.69 (2H, s) 7.95 (1H, s) 8.12 (2H, s) 11.62 (1H, s).

【0208】

例55: 化合物番号55の化合物の製造

原料として、4-ヒドロキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 29.9%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 6.37 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 6.42 (1H, dd, $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$), 7.81 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.44 (2H, s), 10.31 (1H, s), 10.60 (1H, s), 11.77 (1H, s).

【0209】

例56: 化合物番号56の化合物の製造

原料として、3, 5-ジクロロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44.8%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.85 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 7.91 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 8.42 (2H, s), 11.10 (1H, s).

【0210】

例57: 化合物番号57の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 22.7%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 6.81 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.01 (1H, dd, $J=8.0, 1.5\text{ Hz}$), 7.35 (1H, dd, $J=8.0, 1.5\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.46 (2H, s), 9.56 (1H, s), 10.79 (1H, s), 10.90 (1H, brs).

【0211】

例58: 化合物番号58の化合物の製造

原料として、3-メチルサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 54.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.22 (3H, s), 6.94 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.84-7.85 (2H, m), 8.47 (2H, s), 10.87 (1H, s), 11.87 (1H, s).

【0212】

例59: 化合物番号59の化合物の製造

原料として、3-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 34.6%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.85 (3H, s), 6.94 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=8.0, 1.4\text{ Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=8.0, 1.4\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.45 (2H, s), 10.82 (1H, s), 10.94 (1H, brs).

【0213】

例60: 化合物番号60の化合物の製造

原料として、5-[(1, 1, 3, 3-テトラメチル)ブチル]サリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 64.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.70 (9H, s), 1.35 (6H, s), 1.72 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J=8.0, 2.1\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.46 (1H, s), 10.77 (1H, s), 11.20 (1H, s).

【0214】

例 61: 化合物番号 61 の化合物の製造

原料として、3, 5, 6-トリクロロサリチル酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 26.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.88 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.33 (2H, s), 10.88 (1H, s), 11.36 (1H, s).

【0215】

例 62: 化合物番号 62 の化合物の製造

原料として、3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] サリチル酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 65.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.34 (9H, s), 1.40 (9H, s), 7.49 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.91 (1H, s), 8.40 (2H, s), 10.82 (1H, s), 12.44 (1H, s).

【0216】

例 63: 化合物番号 63 の化合物の製造

原料として、6-フルオロサリチル酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 35.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.73-6.82 (2H, m), 7.32 (1H, ddd, $J=1.4, 8.5, 15.3\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.39 (2H, s), 10.50 (1H, d, $J=1.4\text{ Hz}$), 11.11 (1H, s).

【0217】

例 64: 化合物番号 64 の化合物の製造

原料として、3-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 61.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.05 (1H, dd, $J=7.6, 8.0\text{ Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J=1.4, 13.3\text{ Hz}$), 7.90 (1H, s), 7.93 (1H, dd, $J=1.4, 8.0\text{ Hz}$), 8.44 (2H, s), 11.01 (1H, s), 11.92 (1H, br. s).

【0218】

例65: 化合物番号65の化合物の製造

原料として、4-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 14.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.81 (3H, s), 6.54 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=2.5, 8.8\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.45 (2H, s), 10.69 (1H, s), 11.89 (1H, s).

【0219】

例66: 化合物番号66の化合物の製造

原料として、6-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 63.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.24 (3H, s), 6.03 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.05 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.71 (1H, dd, $J=8.2, 8.5\text{ Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.88 (2H, s), 9.67 (1H, s), 10.31 (1H, s).

【0220】

例67: 化合物番号67の化合物の製造

原料として、5-アミノ-N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号43)、及びメタンスルホンルク

ロリドを用いて例 45 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 22.6%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.93 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=8.4, 2.7\text{ Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.46 (2H, s), 9.48 (1H, s), 10.85 (1H, s), 11.15 (1H, s).

【0221】

例 68: 化合物番号 68 の化合物の製造

原料として、5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号 43)、及びベンゼンスルホニルクロリドを用いて例 45 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 45.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.89 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.51-7.64 (4H, m), 7.68-7.71 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.42 (2H, s), 10.03 (1H, s), 10.87 (1H, s), 11.13 (1H, brs).

【0222】

例 69: 化合物番号 69 の化合物の製造

原料として、5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号 43)、及びアセチルクロリドを用いて例 45 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.02 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.82 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.46 (2H, s), 9.90 (1H, s), 10.85 (1H, s), 10.94 (1H, s).

【0223】

例70: 化合物番号70の化合物の製造

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド(例41(2)の化合物)を用いて例34(5)と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 59.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.17 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.31 (2H, s), 7.85 (1H, s), 7.86 (1H, dd, $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.47 (2H, s), 10.95 (1H, s), 11.90 (1H, s).

【0224】

例71: 化合物番号71の化合物の製造

原料として、1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 65.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.51 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.60 (1H, td, $J=7.8, 0.9\text{ Hz}$), 7.70 (1H, td, $J=7.8, 0.9\text{ Hz}$), 7.89 (1H, s), 7.93 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.51 (2H, s), 10.92 (1H, s), 13.36 (1H, s).

【0225】

例72: 化合物番号72の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 46.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.36-7.41 (2H, m), 7.5

0-7.55 (1H, m), 7.79 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=0.6\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.51 (2H, s), 10.98 (1H, s), 11.05 (1H, s).

【0226】

例73: 化合物番号73の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシナフタレン-1-カルボン酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 30.2%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.27 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.32-7.38 (1H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.82-7.93 (3H, m), 8.50 (1H, s), 10.28 (1H, s), 11.07 (1H, brs).

【0227】

例74: 化合物番号74の化合物の製造

(1) 4-ブロモ-3-ヒドロキシチオフエン-2-カルボン酸

4-ブロモ-3-ヒドロキシチオフエン-2-カルボン酸 メチルエステル (500 mg, 2.1 mmol)、水酸化ナトリウム (261 mg, 6.3 mmol) のメタノール/水 (2.5 mL + 2.5 mL) 混合溶液を2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸でpHを1とした後、酢酸エチル (50 mL) で希釈した。酢酸エチル溶液を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、標題化合物の赤褐色粉末 (326 mg, 69.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ 4.05 (1H, brs), 7.40 (1H, s).

【0228】

(2) 4-ブロモ-3-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チオフエン-2-カルボキサミド (化合物番号74)

原料として、4-ブロモ-3-ヒドロキシチオフエン-2-カルボン酸、及び3

, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 82.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.42 (1H, s), 7.67 (1H, br s), 7.78 (1H, br s), 8.11 (2H, s), 9.91 (1H, br s).

【0229】

例75: 化合物番号75の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸 (174 mg, 1 mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン (275 mg, 1.2 mmol)、ピリジン (316 mg, 4 mmol) のテトラヒドロフラン/ジクロロメタン (20 mL + 10 mL) 溶液に、オキシ塩化リン (0.112 ml, 1.2 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) 及び0.2規定塩酸 (100 mL) にあけ、30分間攪拌、セライト濾過し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 → 1:1) で精製、エタノールで懸濁洗浄して、標題化合物の白色結晶 (183 mg, 47.6%) を得た。

融点: $> 270^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.83 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J = 3.3 \text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J = 3.0 \text{ Hz}$), 8.40 (2H, s), 12.43 (1H, s).

【0230】

例76: 化合物番号76の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシーピリジン-2-カルボン酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例75と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 45.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.40 (1H, dd, $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=8.4, 4.2\text{ Hz}$), 7.68 (1H, s), 8.16 (1H, dd, $J=4.2, 1.2\text{ Hz}$), 8.25 (2H, s), 10.24 (1H, s), 11.42 (1H, s).

【0231】

例 77 : 化合物番号 77 の化合物の製造

3, 5-ビス (トリフルオロメチル) イソシアネート (255 mg, 1.0 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、6-クロロオキシインドール (184 mg, 1.1 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液、トリエチルアミン (0.3 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製して、標題化合物の桃色固体 (172.2 mg, 40.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.97 (2H, s), 7.29 (1H, dd, $J=8.1, 2.1\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.88 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.38 (2H, s), 10.93 (1H, s).

【0232】

例 78 : 化合物番号 78 の化合物の製造

原料として、3, 5-ビス (トリフルオロメチル) イソシアネート、及びオキシインドールを用いて例 76 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 44.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.98 (2H, s), 7.22 (1H, td, $J=7.8, 1.2\text{ Hz}$), 7.33-7.40 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.38 (2H, s), 11.00 (1H, s).

【0233】

例79: 化合物番号79の化合物の製造

原料として、3, 5-ビス(トリフルオロメチル) イソシアネート、及び5-クロロオキシインドールを用いて例76と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 31.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.99 (2H, s), 7.41 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.87 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.38 (2H, s), 10.93 (1H, s).

【0234】

例80: 化合物番号80の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシキノキサリン-2-カルボン酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 2.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.40-7.45 (2H, m), 7.69 (1H, td, $J=8.4, 1.5\text{ Hz}$), 7.90-7.93 (2H, m), 8.41 (2H, s), 11.64 (1H, s), 13.02 (1H, s).

【0235】

例81: 化合物番号81の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 3.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.03 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.43-7.48 (2H, m), 6.61 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.36 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 11.31 (1H, s).

【0236】

例82: 化合物番号82の化合物の製造

原料として、N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル]-5-クロ

ロー2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 81)、及びアセチルクロリドを用いて例 5 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 6.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.35 (3H, s), 7.17 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.60 (1H, s), 8.73 (1H, s).

【0237】

例 83: 化合物番号 83 の化合物の製造

原料として、5-プロモサリチル酸、及び 2, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 24.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.03 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.74 (1H, s), 11.02 (1H, s), 12.34 (1H, s).

【0238】

例 84: 化合物番号 84 の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び 2, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 1.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.36 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J=8.4, 1.5\text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.46 (1H, s), 8.69 (1H, s), 11.19 (1H, s).

【0239】

例 85: 化合物番号 85 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 62.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.04 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.94 (1H, dd, $J=11.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.99 (1H, s), 10.73 (1H, s), 11.46 (1H, s).

【0240】

例 86: 化合物番号 86 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 73.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.99 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 7.72 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.16 (1H, s), 8.28 (1H, s), 10.69 (1H, s), 11.45 (1H, s).

【0241】

例 87: 化合物番号 87 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 77.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.07 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.58-7.61 (2H, m), 7.95 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 10.90 (1H, s), 12.23 (1H, s).

【0242】

例 88: 化合物番号 88 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 49.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.09 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J=8.4, 2.7\text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.88 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 11.14 (1H, s), 12.39 (1H, s).

【0243】

例89: 化合物番号89の化合物の製造

原料として、5-クロロ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号88)、及びアセチルクロリドを用いて例5と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 34.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.39 (3H, s), 7.16 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.37 (1H, ddd, $J=8.7, 2.4, 0.6\text{ Hz}$), 7.51-7.56 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.85 (1H, s), 8.94 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$).

【0244】

例90: 化合物番号90の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 34.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.04 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.56 (1H, ddd, $J=8.1, 2.4, 1.2\text{ Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.83 (1H, dd, $J=8.1, 1.2\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.87 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.12 (1H, s), 12.42 (1H, s).

【0245】

例 9 1 : 化合物番号 9 1 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 8. 1 %

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7. 08 (1H, d, $J=9. 0\text{ Hz}$), 7. 53 (1H, dd, $J=8. 7, 2. 7\text{ Hz}$), 7. 73 (1H, dd, $J=8. 4, 1. 8\text{ Hz}$), 7. 95 (1H, d, $J=3. 0\text{ Hz}$), 8. 36 (1H, d, $J=8. 7\text{ Hz}$), 9. 01 (1H, d, $J=1. 8\text{ Hz}$), 12. 04 (1H, s), 12. 20 (1H, s).

【0246】

例 9 2 : 化合物番号 9 2 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-メチル-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 73. 3 %

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2. 39 (3H, s), 7. 07 (1H, d, $J=8. 7\text{ Hz}$), 7. 44-7. 54 (3H, m), 7. 99 (1H, d, $J=3. 0\text{ Hz}$), 8. 43 (1H, s), 10. 52 (1H, s), 12. 17 (1H, brs).

【0247】

例 9 3 : 化合物番号 9 3 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 58. 8 %

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3. 85 (3H, s), 6. 98 (1H, d, $J=8. 7\text{ Hz}$), 7. 03 (1H, s), 7. 57-7. 61 (2H, m), 7. 77 (1H, s), 8. 00 (1H, d, $J=2. 4\text{ Hz}$), 10. 57 (1H, s), 11. 56 (1H, s).

【0248】

例 9 4 : 化合物番号 9 4 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 71.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.99 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.47-7.51 (1H, m), 7.61 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.82 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$) 11.03 (1H, s), 12.19 (1H, s).

【0249】

例95: 化合物番号95の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 83.4%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 4.00 (3H, s), 7.08 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.47-7.52 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.83 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.05 (1H, s), 12.17 (1H, s).

【0250】

例96: 化合物番号96の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 79.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.57 (3H, s), 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J=8.4, 1.5\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 10.79 (1H, s), 12.26 (1H, s).

【0251】

例 97: 化合物番号 97 の化合物の製造

原料として、5-プロモサリチル酸、及び 2-(1-ピロリジニル)-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.86-1.91 (4H, m), 3.20-3.26 (4H, m), 6.99 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.54 (1H, s), 12.21 (1H, s).

【0252】

例 98: 化合物番号 98 の化合物の製造

原料として、5-プロモサリチル酸、及び 2-モルホリノー 5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 65.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.90 (4H, dd, $J=4.5, 4.2\text{ Hz}$), 3.84 (4H, dd, $J=4.8, 4.2\text{ Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.48 (2H, s), 7.61 (1H, dd, $J=8.4, 2.7\text{ Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.90 (1H, s), 11.21 (1H, s), 12.04 (1H, s).

【0253】

例 99: 化合物番号 99 の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 31.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.98 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.21 (1H, dd, $J=9.0, 3.3\text{ Hz}$), 8.82 (

1 H, d, $J=3.0$ Hz), 8.93 (1 H, d, $J=2.4$ Hz), 12.18 (1 H, s).

【0254】

例100: 化合物番号100の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 15.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.36 (3 H, s), 6.95 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.26-7.31 (2 H, m), 7.37 (1 H, dd, $J=8.4, 1.8$ Hz), 7.56 (1 H, d, $J=8.4$ Hz), 8.65 (1 H, brs), 8.80 (1 H, d, $J=1.8$ Hz), 11.33 (1 H, brs).

【0255】

例101: 化合物番号101の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 56.4%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.77 (3 H, s), 6.91 (1 H, d, $J=9.0$ Hz), 7.07 (1 H, dd, $J=8.7, 3.0$ Hz), 7.20 (1 H, t, $J=1.8$ Hz), 7.52-7.54 (3 H, m), 10.33 (1 H, s), 11.44 (1 H, s).

【0256】

例102: 化合物番号102の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2-メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 14.2%, 白色固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.29 (3 H, s), 2.38 (3 H, s), 6.94 (1 H, d, $J=8.4$ Hz), 7.27 (1 H, ddd, $J=8.4, 2.4, 0.6$ Hz), 7.44 (1 H, dd, $J=8.1, 1.5$ Hz)

z), 7.52 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.46 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 10.55 (1H, s), 11.72 (1H, s).

【0257】

例103: 化合物番号103の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 77.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.35 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.25-7.28 (2H, m), 7.36 (1H, ddd, $J=8.4, 2.1, 0.9$ Hz), 8.65 (1H, brs), 8.73 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.69 (1H, s).

【0258】

例104: 化合物番号104の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 37.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.03 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.16 (1H, s), 8.28 (1H, s), 10.69 (1H, s), 11.42 (1H, s).

【0259】

例105: 化合物番号105の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 68.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.85 (3H, s), 7.02 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J=8$

. 7, 2.7 Hz), 7.61 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 10.57 (1H, s), 11.53 (1H, s).

【0260】

例106: 化合物番号106の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-モルホリノー5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 64.8%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.90 (4H, m), 3.84 (4H, m), 7.15 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.48 (2H, s), 7.50 (1H, dd, $J=9.0, 2.7$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.91 (1H, s), 11.24 (1H, s), 12.05 (1H, s).

【0261】

例107: 化合物番号107の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 59.2%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.10 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J=8.4, 2.1$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J=8.7, 3.0$ Hz), 7.97-7.99 (2H, m), 8.81 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.03 (1H, s), 12.38 (1H, s).

【0262】

例108: 化合物番号108の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-5-トリフルオロメチル安息香酸メチルエステルを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 67.0%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.91 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J=9.0, 2.4$ Hz), 7

. 57 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.13 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.36 (1H, s), 11.52 (1H, s).

【0263】

例109: 化合物番号109の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3-メトキシカルボニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号108; 105mg, 0.281mmol) のメタノール (2.5mL) 懸濁液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.6mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層に希塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテルで結晶化して、標題化合物の白色固体 (100mg, 99.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.04 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 7.91 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.93 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.59 (1H, s), 10.78 (1H, s), 11.48 (1H, s).

【0264】

例110: 化合物番号110の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(2-ナフチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 89.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$): δ 6.94 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.25-7.41 (4H, m), 7.48-7.57 (3H, m), 7.81 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 8.72 (1H, s), 8.83 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 11.70 (1H, s).

【0265】

例111: 化合物番号111の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 4.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.78 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.33-7.38 (3H, m), 7.42 (1H, dd, $J=8.6, 2.6\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.66 (1H, brs,), 8.82 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 11.65 (1H, s).

【0266】

例112: 化合物番号112の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-[(4-トリフルオロメチル)ピペリジノ]-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 60.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.85-2.05 (2H, m), 2.15 (2H, d, $J=10.9\text{ Hz}$), 2.28 (1H, m), 2.82 (2H, t, $J=11.0\text{ Hz}$), 3.16 (2H, d, $J=12.2\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.42 (2H, m), 7.50 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.75 (1H, s), 9.60 (1H, s), 11.94 (1H, s)

【0267】

例113: 化合物番号113の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 94.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.58 (2H, q, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.99–7.05 (2H, m), 7.41–7.50 (3H, m), 8.63 (1H, brs), 8.79 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 11.59 (1H, s).

【0268】

例 114: 化合物番号 114 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-(2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 80.6%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.74 (3H, s), 6.70 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=1.5, 7.8\text{ Hz}$), 7.24–7.39 (4H, m), 7.49 (1H, dd, $J=3.0, 8.7\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.92 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 11.36 (1H, s), 12.18 (1H, s).

【0269】

例 115: 化合物番号 115 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-(4-クロロ-3, 5-ジメチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 91.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.34 (6H, s), 7.03 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.11 (2H, s), 7.43–7.47 (1H, m), 7.48 (1H, dd, $J=2.9, 8.8\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.94 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 11.25 (1H, s), 12.12 (1H, s).

【0270】

例116: 化合物番号116の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ピペリジノ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 73.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.68-1.72 (2H, m), 1.80-1.88 (4H, m), 2.89 (4H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.39-7.43 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.73 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 9.71 (1H, s), 12.05 (1H, s)

【0271】

例117: 化合物番号117の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(4-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 67.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.33 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=.5, 8.8\text{ Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{ Hz}$), 7.48 (1H, ddd, $J=.8, 2.7, 8.8\text{ Hz}$), 7.98 (1H, dd, $J=.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.94 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 11.29 (1H, s), 12.15 (1H, s).

【0272】

例118: 化合物番号118の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(4-クロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 74.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.01 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),

7.06 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.22 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.43-7.48 (2H, m), 7.50 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J=.5, 2.7$ Hz), 8.92 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 11.20 (1H, s), 12.10 (1H, s).

【0273】

例119: 化合物番号119の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例75と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 42.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.52 (1H, dd, $J=8.4, 2.1$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.16 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.96 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 12.76 (1H, s), 13.23 (1H, s).

【0274】

例120: 化合物番号120の化合物の製造

原料として、O-アセチルサリチル酸クロリド、及び3,5-ジクロロアニリンを用いて例1と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 73.5%

mp 167-168°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.35 (3H, s), 7.14-7.18 (2H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.52-7.57 (3H, m), 7.81 (1H, dd, $J=7.8, 1.8$ Hz), 8.05 (1H, br s).

【0275】

例121: 化合物番号121の化合物の製造

原料として、2-アセトキシ-N-(3,5-ジクロロフェニル)ベンズアミド (化合物番号121) を用いて例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 60.3%

mp 218-219°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.95-7.02 (2H, m), 7.35-7.36 (1H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.83-7.87 (3H, m), 10.54 (1H, s), 11.35 (1H, s).

【0276】

例122: 化合物番号122の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 10.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.08 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.24-7.28 (1H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.61 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.58 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.02 (1H, s), 12.35 (1H, brs).

【0277】

例123: 化合物番号123の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジフルオロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 36.3%

mp 259-261°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.96-7.04 (2H, m), 7.45-7.54 (2H, m), 7.58 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 10.60 (1H, s), 11.48 (1H, s).

【0278】

例124: 化合物番号124の化合物の製造

原料として、5-フルオロサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 33.3%

mp 258-260℃.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.00-7.05 (1H, m), 7.28-7.37 (2H, m), 7.63 (1H, dd, $J=9.3, 3.3\text{ Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 10.56 (1H, s), 11.23 (1H, s).

【0279】

例125: 化合物番号125の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 41.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.03 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.36-7.37 (1H, m), 7.48 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.83-7.84 (3H, m), 10.56 (1H, s), 11.44 (1H, s).

【0280】

例126: 化合物番号126の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 61.6%

mp 243-244℃.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.98 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.36-7.37 (1H, m), 7.59 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 7.83 (2H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.56 (1H, s), 11.46 (1H, s).

【0281】

例127: 化合物番号127の化合物の製造

原料として、5-ヨードサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 65.4%

mp 244-245℃.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.84 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$) , 7.35-7.37 (1H, m) , 7.72 (1H, dd, $J=9.0, 2.1\text{ Hz}$) , 7.83 (2H, d, $J=1.8\text{ Hz}$) , 8.09 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$) , 10.55 (1H, s) , 11.45 (1H, s) .

【0282】

例128: 化合物番号128の化合物の製造

原料として、3, 5-ジブロモサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44.2%

mp 181-182℃.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.42-7.43 (1H, m) , 7.80 (2H, d, $J=1.8\text{ Hz}$) , 8.03 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$) , 8.17 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$) , 10.82 (1H, s) .

【0283】

例129: 化合物番号129の化合物の製造

原料として、4-クロロサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 57.2%

mp 255-256℃.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.03-7.06 (2H, m) , 7.34-7.36 (1H, m) , 7.82-7.85 (3H, m) , 10.51 (1H, s) , 11.70 (1H, brs) .

【0284】

例130: 化合物番号130の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 83.1%

mp 232-233.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.16 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$) , 7.37-7.39 (1H, m) , 7.84 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$) , 8.29 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$) , 8.65 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$) , 10.83 (1H, s) .

【0285】

例131: 化合物番号131の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 71.0%

mp 216-217°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.28 (3H, s) , 6.90 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$) , 7.26 (1H, dd, $J=8.7, 1.8\text{ Hz}$) , 7.34-7.36 (1H, m) , 7.67 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$) , 7.85 (2H, d, $J=1.8\text{ Hz}$) , 10.52 (1H, s) , 11.15 (1H, s) .

【0286】

例132: 化合物番号132の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 29.8%

mp 230-232°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.76 (3H, s) , 6.95 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$) , 7.08 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$) , 7.35-7.36 (1H, m) , 7.40 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$) , 7.85 (2H, d, $J=1.5\text{ Hz}$) , 10.55 (1H, s) , 10.95 (1H, s) .

【0287】

例133: 化合物番号133の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジニトロアニリンを用いて例

3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 32.2%

mp 258-260°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.98-7.02 (1H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 7.96-7.97 (1H, m), 8.56-8.58 (1H, m), 9.03-9.05 (2H, m), 11.04 (1H, s), 11.39 (1H, brs).

【0288】

例134: 化合物番号134の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 75.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.27 (9H, s), 1.33 (9H, s), 7.04 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.35-7.38 (2H, m), 7.49 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.22 (1H, s), 12.38 (1H, brs).

【0289】

例135: 化合物番号135の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5- [(1, 1-ジメチル) エチル] -2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 89.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.28 (9H, s), 3.33 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.49 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.78 (1H, s), 12.03 (1H, s).

【0290】

例 136: 化合物番号 136 の化合物の製造

原料として、5-クロロ-N-[5-(1,1-ジメチル)エチル-2-メトキシフェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 135)、及びアセチルクロリドを用いて例 5 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 87.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.35 (9H, s), 2.37 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.86 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.66 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.93 (1H, s).

【0291】

例 137: 化合物番号 137 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 3,5-ジメチルアニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 58.1%

mp 188-190°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.28 (6H, s), 6.80 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.33 (2H, s), 7.58 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.29 (1H, s), 11.93 (1H, brs).

【0292】

例 138: 化合物番号 138 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 3,5-ビス[(1,1-ジメチル)エチル]アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 34.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.26 (18H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.29 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.39 (1, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7

. 51 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.81 (1H, br s), 12.01 (1H, s).

【0293】

例139: 化合物番号139の化合物の製造

原料として、N-〔3, 5-ビス〔(1, 1-ジメチル)エチル〕フェニル〕-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号138)、及びアセチルクロリドを用いて例5と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 66.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.34 (18H, s), 2.36 (3H, s), 7.12 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.25 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.44 (2H, d, $J=1.2$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.98 (1H, s).

【0294】

例140: 化合物番号140の化合物の製造

原料として、5-プロモサリチル酸、及び3, 5-ビス〔(1, 1-ジメチル)エチル〕アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 45.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1.30 (18H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.20 (1H, t, $J=1.5$ Hz), 7.56 (2H, d, $J=1.5$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 8.12 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 10.39 (1H, s), 11.98 (1H, s).

【0295】

例141: 化合物番号141の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-4-メトキシビフェニルを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 37.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.95 (3H, s), 7.08 (1H,

d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.40-7.50 (4H, m), 7.62 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.77 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 10.92 (1H, s), 12.09 (1H, s).

【0296】

例142: 化合物番号142の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2, 5-ジメトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 39.7%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.72 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.66 (1H, ddd, $J=9.0, 3.0, 0.6\text{ Hz}$), 6.99-7.03 (2H, m), 7.58 (1H, ddd, $J=9.0, 2.7, 0.6\text{ Hz}$), 8.10 (1H, dd, $J=2.4, 0.6\text{ Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 10.87 (1H, s), 12.08 (1H, s).

【0297】

例143: 化合物番号143の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジメトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 40.3%

mp: 207-209°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.75 (6H, s), 6.30-6.32 (1H, m), 6.94-6.97 (3H, m), 7.57 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.32 (1H, s), 11.78 (1H, s).

【0298】

例144: 化合物番号144の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び5-アミノイソフタル酸 ジメチルエステルを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 74.1%

mp 254-256°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.92 (6H, s), 6.97 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.24-8.25 (1H, m), 8.62 (2H, m), 10.71 (1H, s), 11.57 (1H, s).

【0299】

例145: 化合物番号145の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2, 5-ビス [(1, 1-ジメチル)エチル] アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 61.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.27 (9H, s), 1.33 (9H, s), 2.28 (3H, s), 6.89 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 10.15 (1H, s), 11.98 (1H, br s).

【0300】

例146: 化合物番号146の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル)エチル] アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 46.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.37 (18H, s), 7.13 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.32 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.07 (1H, s), 8.33 (1H, dd, $J=9.3, 2.1\text{ Hz}$), 8.59 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 13.14 (1H, s).

【0301】

例147: 化合物番号147の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 16.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.35 (18H, s), 2.35 (3H, s), 6.94 (1H, d, $H=8.4\text{ Hz}$), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.88 (1H, s), 11.86 (1H, s).

【0302】

例148: 化合物番号148の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 12.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.56 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.52-7.56 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.95 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 11.29 (1H, s), 11.63 (1H, s).

【0303】

例149: 化合物番号149の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び5-(1, 1-ジメチル) エチル-2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 84.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.35 (9H, s), 2.34 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.86 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$), 7.27 (1H, br s), 8.48 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.61 (1H, br s), 11.95 (1H, s).

【0304】

例 150: 化合物番号 150 の化合物の製造

原料として、5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(メトキシカルボニル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号 144)を用いて例 109 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 89.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.98 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.24 (1H, t, $J=1.5\text{ Hz}$), 8.57 (2H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 10.67 (1H, s), 11.64 (1H, s).

【0305】

例 151: 化合物番号 151 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-メチル-5-[(1-メチル)エチル]アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 19.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.26 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.30 (3H, s), 2.87-2.96 (1H, m), 7.00 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=7.8, 1.8\text{ Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.40 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.71 (1H, s), 11.99 (1H, s).

【0306】

例 152: 化合物番号 152 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2, 5-ジエトキシアニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 59.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.32 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.41 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.97 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.06 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=9.$

0, 3.0 Hz), 6.98 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 10.96 (1H, s), 11.91 (1H, s).

【0307】

例153: 化合物番号153の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,5-ジメチルアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 90.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.28 (3H, s), 2.35 (3H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.02 (1H, brs), 7.15 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J=8.8, 2.5$ Hz), 7.45 (1H, brs), 7.49 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.70 (1H, br), 11.96 (1H, brs).

【0308】

例154: 化合物番号154の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-クロロ-2-シアノアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 90.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.09 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J=8.7, 3.0$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 11.11 (1H, s), 12.36 (1H, s).

【0309】

例155: 化合物番号155の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-(N,N-ジエチルスルファモイル)-2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.17 (6H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.29 (4H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.05 (3H, s), 7.00 (2H, dd, $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J=2.3, 8.6\text{ Hz}$), 8.56 (1H, br. s), 8.84 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 11.82 (1H, s).

【0310】

例156: 化合物番号156の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-クロロ-5-ニトロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 73.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 6.98 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=2.6, 8.6\text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.99 (1H, dd, $J=3.0, 8.9\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 9.51 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$)

【0311】

例157: 化合物番号157の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-(N-フェニルカルバモイル)-2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 40.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.99 (3H, s), 7.09 (2H, dd, $J=6.6, 6.9\text{ Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.35 (2H, dd, 6.9, 7.3 Hz), 7.49 (1H, d, $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$), 7.77 (3H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.97 (1H, s), 10.17 (1H, s), 10.91 (1H, s), 12.11 (1H, s).

【0312】

例158: 化合物番号158の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジメトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 73.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.82 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.66 (1H, dd, $J=3.0, 8.9\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{ Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.60 (1H, br. s), 12.03 (1H, s).

【0313】

例159: 化合物番号159の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-アセチルアミノ-2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 16.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.01 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.03 (2H, t, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.49 (2H, dd, $J=8.9, 9.2\text{ Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.87 (1H, s), 10.82 (1H, s), 12.03 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$).

【0314】

例160: 化合物番号160の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-メトキシ-2-メチルアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 10.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.29 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.75 (1H, dd, $J=2.6, 8.2\text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.70 (1H, br. s), 11.92 (1

H, s).

【0315】

例161: 化合物番号161の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジブトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 73.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.98 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.05 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.44-1.65 (4H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 3.97 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.07 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 6.64 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.76 (1H, s), 12.08 (1H, s).

【0316】

例162: 化合物番号162の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジイソペンチルオキシシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 59.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.97 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.03 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.64-1.98 (6H, m), 3.99 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 4.09 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.75 (1H, s), 12.08 (1H, s).

【0317】

例163: 化合物番号163の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-カルバモイル-2-メトキシアニ

リンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 31.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 4.86 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.35 (1H, dd, $J=3.0, 7.6\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.80 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$).

【0318】

例164: 化合物番号164の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-(1,1-ジメチルプロピル)-2-フェノキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 65.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.69 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.29 (6H, s), 1.64 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.91 (1H, dd, $J=1.7, 7.6\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.03 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.10 (1H, dt, $J=1.7, 7.6\text{ Hz}$), 7.16 (1H, dt, $J=1.7, 7.6\text{ Hz}$), 7.40-7.31 (4H, m), 8.42 (1H, dd, $J=2.0, 7.9\text{ Hz}$), 8.53 (1H, br. s), 11.94 (1H, s).

【0319】

例165: 化合物番号165の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ヘキシルオキシ-5-(メチルスルホニル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 33.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.92 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.40-1.59 (6H, m), 1.90-2.01 (2H, m), 3.09 (3H, s), 4.22 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.40-7.43 (2H, m), 7.73 (1H, dd, $J=8.6, 2.3\text{ Hz}$), 8.74 (1

H, brs), 8.99 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 11.76 (1H, s).

【0320】

例166: 化合物番号163の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3'-アミノ-2, 2, 4'-トリメチルプロピオフェノンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.38 (9H, s), 2.38 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J=8.9, 2.6$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J=7.9, 2.0$ Hz), 7.83 (1H, brs), 8.11 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 11.82 (1H, s).

【0321】

例167: 化合物番号167の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-メトキシ-2-(1-ピロリル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 53.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.46 (3H, s), 6.51-6.52 (2H, m), 6.82-6.85 (3H, m), 6.93 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J=2.3, 8.9$ Hz), 7.61 (1H, s), 8.29 (1H, s), 11.86 (1H, br. s).

【0322】

例168: 化合物番号168の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-クロロ-2-トシルアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 8.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.38 (3H, s), 7.02 (1H, d,

$J=8.9\text{ Hz}$), $7.25-7.31$ (3H, m), 7.46 (1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{ Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.56 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 10.75 (1H, s), 11.70 (1H, s).

【0323】

例169: 化合物番号169の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-クロロ-5-トシルアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 43.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.38 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J=2.0, 6.6\text{ Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.73 (2H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.56 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 10.73 (1H, s), 11.71 (1H, s).

【0324】

例170: 化合物番号170の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-フルオロ-5-(メチルスルホニル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 28.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.12 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=8.6, 10.2\text{ Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.80 (1H, ddd, $J=2.3, 4.6, 8.6\text{ Hz}$), 8.25 (1H, s), 8.98 (1H, dd, $J=2.3, 7.7\text{ Hz}$), 11.33 (1H, br. s).

【0325】

例171: 化合物番号171の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メトキシ-5-フェノキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 77.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.98 (3H, s), 6.80 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.95-7.00 (3H, m), 7.04-7.09 (1H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.38 (1H, dd, $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.61 (1H, brs), 11.92 (1H, s).

【0326】

例172: 化合物番号172の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-4-メチルビフェニルを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 47.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.33 (3H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.43-7.52 (4H, m), 7.64-7.67 (2H, m), 8.04 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 10.40 (1H, s), 12.22 (1H, s).

【0327】

例173: 化合物番号173の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5- α , α -ジメチルベンジル-2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 89.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.72 (6H, s), 3.93 (3H, s), 6.83 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.93 (1H, dd, $J=2.6, 8.8\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.15-7.20 (1H, m), 7.25-7.28 (4H, m), 7.36 (1H, dd, $J=2.6, 8.8\text{ Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.51 (1H, s), 12.04 (1H, s).

【0328】

例174: 化合物番号174の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-モルホリノー2-ニトロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 4.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.46-3.52 (4H, m), 3.85-3.94 (4H, m), 7.03 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=2.9, 8.8\text{ Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=2.6, 8.8\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 10.70 (1H, s), 11.43 (1H, s)

【0329】

例175: 化合物番号175の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-フルオロ-2-(1-イミダゾリ)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 33.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.99 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.12-7.19 (2H, m), 7.42-7.51 (3H, m), 7.89 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=1.1\text{ Hz}$), 8.34 (1H, dd, $J=11.4, 2.8\text{ Hz}$), 10.39 (1H, s), 11.76 (1H, brs)

【0330】

例176: 化合物番号176の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ブチル-5-ニトロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 15.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.99 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.39-1.51 (2H, m), 1.59-1.73 (2H, m), 2.71-2.79 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.41-7.

4.9 (3H, m), 7.92 (1H, s), 8.07 (1H, dd, $J=2.3$, 8.4 Hz), 8.75 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 11.51 (1H, s).

【0331】

例 177: 化合物番号 177 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 5-(1,1-ジメチルプロピル)-2-ヒドロキシアニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 36.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.70 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.28 (6H, s), 1.63 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 7.00 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 7.08 (1H, s), 7.14 (1H, dd, $J=2.5$, 8.6 Hz), 7.36 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J=2.5$, 8.8 Hz), 7.57 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 8.28 (1H, s), 11.44 (1H, s).

【0332】

例 178: 化合物番号 178 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-メトキシ-5-メチルアニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 74.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.27 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.90 (1H, dd, $J=9.0$, 2.4 Hz), 6.98 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=9.0$, 3.0 Hz), 7.97 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 8.24 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 10.79 (1H, s), 12.03 (1H, s).

【0333】

例 179: 化合物番号 179 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2,5-ジフルオロアニリンを用いて

例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 81.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.98-7.07 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.37-7.49 (1H, m), 7.52 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.15-8.22 (1H, m), 10.83 (1H, s), 12.25 (1H, s).

【0334】

例180: 化合物番号180の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ジフルオロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 82.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.00 (1H, tt, $J=9.3, 2.1$), 7.03 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=7.5, 2.7\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 10.63 (1H, s), 11.43 (1H, brs).

【0335】

例181: 化合物番号181の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44.3%

mp 254-255°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 7.34-7.39 (3H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.76-7.79 (1H, m), 7.89 (2H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.92 (1H, m), 8.39 (1H, s), 10.75 (1H, s), 11.01 (1H, s).

【0336】

例182: 化合物番号182の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシナフタレン-1-カルボン酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 51. 2%

mp 246-248°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7. 26 (1H, d, $J=9. 3\text{ Hz}$), 7. 31-7. 37 (2H, m), 7. 44-7. 50 (1H, m), 7. 65-7. 68 (1H, m), 7. 85-7. 90 (4H, m), 10. 23 (1H, s), 10. 74 (1H, s).

【0337】

例183: 化合物番号183の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元: Sigma-Aldrich社

カタログコード番号: S01361-8

【0338】

例184: 化合物番号184の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例75と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 59. 1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1. 29 (18H, s), 7. 18 (1H, t, $J=1. 8\text{ Hz}$), 7. 52 (2H, d, $J=1. 8\text{ Hz}$), 8. 07 (1H, d, $J=2. 4\text{ Hz}$), 8. 35 (1H, d, $J=3. 3\text{ Hz}$), 11. 92 (1H, s), 13. 10 (1H, s).

【0339】

例185: 化合物番号185の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール 1-プロモ-3, 3-ジメチル-2-ブタノン (5. 03 g, 28. 1 mmol)、チオウレア (2. 35 g, 30. 9 mmol)、エタノール (30 mL) の混合物を1. 5時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素

ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 → 1 : 1) で精製して、標題化合物の黄白色粉末 (3.99 g, 90.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.26 (9H, s), 4.96 (2H, br s), 6.09 (1H, s).

【0340】

(2) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N- {4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸、及び2-アミノ-4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾールを用いて例75と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 59.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.31 (9H, s), 2.44 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.13 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.72 (1H, br s).

【0341】

(3) 5-ブロモ-N- {4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号186)

2-アセトキシ-5-ブロモ-N- {4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} ベンズアミド (100.1 mg, 0.25 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム (0.2 mL) を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテル/n-ヘキサンで結晶化して、標題化合物の白色粉末 (70.1 mg, 78.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.30 (9H, s), 6.80 (1H,

brs), 6.95 (1H, brs), 7.57 (1H, brs), 8.06 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 11.82 (1H, brs), 13.27 (1H, brs).

【0342】

例186: 化合物番号186の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N- {5-ブロモ-4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} ベンズアミド
2-アセトキシ-5-ブロモ-N- {4- [(1, 1-ジメチル) エチル] イミダゾール-2-イル} ベンズアミド (例185 (2) の化合物; 0.20 g, 0.50 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 溶液に、N-ブロモコハク酸イミド (97.9 mg, 0.55 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で精製して、標題化合物を粗生成物として得た。

【0343】

(2) 5-ブロモ-N- {5-ブロモ-4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号186)

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ-N- {5-ブロモ-4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} ベンズアミドを用いて例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 90.9% (2工程)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.42 (9H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 8.02 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 11.79 (1H, brs), 12.00 (1H, brs).

【0344】

例187: 化合物番号187の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-ブロモ-4- (トリフルオロメチル) チアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た (2-アミノ-5-ブロモ-4- (トリフルオロメチル) チアゾール: J. H

eterocycl. Chem., 1991, 28, 1017. 参照)。

収率: 22.4%

mp 215°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.00 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

【0345】

例 188: 化合物番号 188 の化合物の製造

(1) α -ブromo-ピバロイルアセトニトリル

ピバロイルアセトニトリル (1.00 g, 7.99 mmol) の四塩化炭素 (15 mL) 溶液に、 N -ブromoコハク酸イミド (1.42 g, 7.99 mmol) を加え、15 分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、不溶物を濾過して除去し、濾液を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製して、標題化合物の黄褐色オイル (1.43 g, 87.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.33 (9H, s), 5.10 (1H, s)

【0346】

(2) 2-アミノ-5-シアノー {4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール

原料として、 α -ブromo-ピバロイルアセトニトリル、及びチオウレアを用いて例 185 (1) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 66.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.41 (9H, s), 5.32 (2H, s)

【0347】

(3) 5-クロロ-N-{5-シアノー-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 188)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-アミノ-5-シアノー {4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}

1, 1-ジメチル) エチル] チアゾールを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 63.4%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.43 (9H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 12.31 (2H, br).

【0348】

例 189: 化合物番号 189 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 2-アミノ-5-シアノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール (例 188 (2) の化合物) を用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 61.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.43 (9H, s), 7.00 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 11.75 (1H, br), 12.43 (1H, br).

【0349】

例 190: 化合物番号 190 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 2-アミノ-5-メチルチアゾールを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 12.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.33 (3H, s), 6.91 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$).

【0350】

例 191: 化合物番号 191 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 2-アミノ-4, 5-ジメチルチアゾールを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 14.4%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 6.89 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 13.23 (1H, brs).

【0351】

例192: 化合物番号192の化合物の製造

原料として、5-プロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-メチル-4-フェニルチアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た(2-アミノ-5-メチル-4-フェニルチアゾール: *Yakugaku Zasshi*, 1961, 81, 1456. 参照)。

収率: 27.7%

mp 243-244°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 2.47 (3H, s), 6.92 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.36-7.41 (1H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.53 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.57-7.61 (2H, m), 8.16 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

【0352】

例193: 化合物番号193の化合物の製造

原料として、(4-フルオロフェニル)アセトンを用いて例188(1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 28.8% (3工程)

(1) α -プロモ-(4-フルオロフェニル)アセトン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.33 (3H, s), 5.41 (1H, s), 7.07 (2H, t, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.43 (2H, dd, $J=8.7, 5.1\text{ Hz}$).

【0353】

(2) 2-アミノ-4-メチル-5-(4-フルオロフェニル)チアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.27 (3H, s), 4.88 (2H, s), 7.07 (2H, t, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.32 (2H, dd, $J=8.7$

, 5.4 Hz).

【0354】

(3) 5-プロモ-N-[4-メチル-5-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号193)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.36 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.33 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 7.52-7.59 (3H, m), 8.06 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 12.01-13.65 (2H, br).

【0355】

例194: 化合物番号194の化合物の製造

原料として、3-(トリフルオロメチル)フェニルアセトンを用いて例188(1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 39.8% (3工程)

(1) α -プロモ-3-(トリフルオロメチル)フェニルアセトン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.38 (3H, s), 5.43 (1H, s), 7.52 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.61-7.66 (2H, m), 7.69-7.70 (1H, m).

【0356】

(2) 2-アミノ-4-メチル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.32 (3H, s), 4.95 (2H, s), 7.46-7.56 (3H, m), 7.59-7.61 (1H, m).

【0357】

(3) 5-プロモ-N-[4-メチル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号194)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.40 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 7.71-7.84 (4H, m), (2H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

4 Hz), 12.09 (1H, br), 12.91-13.63 (1H, br)

【0358】

例195: 化合物番号195の化合物の製造

原料として、2, 2-ジメチル-3-ヘキサノンを用いて例188 (1) ~ (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 17.0% (3工程)

(2) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-エチルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.21 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.32 (9H, s), 2.79 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.63 (2H, br s).

【0359】

(3) 5-ブロモ-N-[4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-エチルチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号195)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.32 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.41 (9H, s), 2.88 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 11.46 (2H, br).

【0360】

例196: 化合物番号196の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-エチル-5-フェニルチアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 17.4%

mp 224-225°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.24 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.70 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.95 (1H, br d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.39-7.42 (1H, m), 7.45-7.51 (4H, m), 7.56 (1H, br d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, J

= 2.8 Hz), 11.98 (1H, brs).

【0361】

例197: 化合物番号197の化合物の製造

原料として、ベンジルイソプロピルケトンを用いて例188 (1) ~ (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 4.4% (3工程)

(2) 2-アミノ-4-エチル-5-イロプロピルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.23 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 3.05 (1H, m), 4.94 (2H, s), 7.28-7.41 (5H, m).

【0362】

(3) 5-プロモ-N-(4-エチル-5-イロプロピルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号197)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.26 (6H, d, $J=6.0$ Hz), 3.15 (1H, m), 6.98 (1H, brs), 7.43-7.53 (5H, m), 7.59 (1H, brs), 8.08 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 11.90 (1H, brd), 13.33 (1H, brd).

【0363】

例198: 化合物番号198の化合物の製造

原料として、1-フェニル-2-ヘキサノンを用いて例188 (1) ~ (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 52.6% (3工程)

(1) α -プロモ-1-フェニル-2-ヘキサノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.85 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.10-1.32 (2H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 2.59 (2H, td, $J=7.5, 3.9$ Hz), 5.44 (1H, s), 7.34-7.45 (5H, m).

【0364】

(2) 2-アミノ-4-ブチル-5-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.89 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.

2.8-1.41 (2H, m), 1.61-1.71 (2H, m), 2.56-2.61 (2H, m), 4.87 (2H, s), 7.25-7.40 (5H, m)

【0365】

(3) 5-プロモ-N-(4-ブチル-5-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号198)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 0.85 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.23-1.35 (2H, m), 1.59-1.69 (2H, m), 2.70 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.39-7.59 (6H, m), 8.07 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.93 (1H, br), 13.18-13.59 (1H, br).

【0366】

例199: 化合物番号199の化合物の製造

(1) α -プロモジピバロイルメタン

ジピバロイルメタン (1.00 g, 5.42 mmol) の四塩化炭素 (10 mL) 溶液に、N-プロモコハク酸イミド (965.8 mg, 5.42 mmol) を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、不溶物を濾過して除去し、濾液を減圧留去して、標題化合物の白色結晶 (1.42 g, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.27 (18H, s), 5.67 (1H, s).

【0367】

(2) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-[(2,2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール

α -プロモジピバロイルメタン (1.42 g, 5.40 mmol)、チオウレア (451.8 mg, 5.94 mmol)、エタノール (15 mL) の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をジクロロメ

タン／*n*-ヘキサンで結晶化して、標題化合物の白色結晶（1.23 g, 94.5%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.26 (9H, s), 1.29 (9H, s), 5.03 (2H, s).

【0368】

(3) 5-クロロ-N- {4- (1, 1-ジメチル) エチル-5- [(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号199)

5-クロロサリチル酸 (143.6 mg, 0.83 mmol)、2-アミノ-4- [(1, 1-ジメチル) エチル] -5- [(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール (200.0 mg, 0.83 mmol)、三塩化リン (40 μL , 0.46 mmol)、クロロベンゼン (4 mL) の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製して、標題化合物の白色粉末 (159.1 mg, 48.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.33 (9H, s), 1.35 (9H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 10.52 (2H, br).

【0369】

例200: 化合物番号200の化合物の製造

原料として、5-クロロ-N- {4- (1, 1-ジメチル) エチル-5- [(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号199)、及びアセチルクロリドを用いて例5と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 65.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.32 (9H, s), 1.33 (9H, s), 2.46 (3H, s), 7.22 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.56 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)

, 9.82 (1H, brs).

【0370】

例201: 化合物番号201の化合物の製造

原料として、5-プロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール(例199(2)の化合物)を用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 23.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.33 (9H, s), 1.35 (9H, s), 6.94 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 10.51 (2H, br).

【0371】

例202: 化合物番号202の化合物の製造

原料として、ピバロイル酢酸 エチルエステルを用いて例199(1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 45.7% (3工程)

(1) α -プロモ-ピバロイル酢酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.28 (9H, s), 1.29 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.24 (1H, s).

【0372】

(2) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.32 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.43 (9H, s), 4.24 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.18 (2H, s).

【0373】

(3) 2-(5-プロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-[(1, 1

ージメチル) エチル] チアゾールー5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号202)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.30 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.44 (9H, s), 4.27 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.63 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.80 (1H, br), 12.12 (1H, br).

【0374】

例203: 化合物番号203の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-[(1,1-ジメチル) エチル] チアゾールー5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号202) を用いて例36と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 85.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.44 (9H, s), 7.00 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.83 (1H, brs), 12.04 (1H, brs), 12.98 (1H, brs).

【0375】

例204: 化合物番号204の化合物の製造

(1) 2-アミノ-5-ブロモ-4-[(1,1-ジメチル) エチル] チアゾール

2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル) エチル] チアゾール (例185 (1) の化合物; 0.87 g, 5.6 mmol) の四塩化炭素 (9 mL) 溶液に、N-ブロモコハク酸イミド (1.00 g, 5.6 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にヘキサンを加え、不溶物を濾過して除去し、濾液を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) で精製して、標題化合物の黄灰色粉末 (1.23 g, 93.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.39 (9H, s), 4.81 (2H, br

s) .

【0376】

(2) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-ピペリジノチアゾール

2-アミノ-5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール (0.10 g, 0.42 mmol)、ピペリジン (0.1 mL)、炭酸カリウム (0.20 g)、アセトニトリル (4 mL) の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製して、標題化合物の黄色結晶 (80.7 mg, 79.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.32 (9H, s), 1.64 (4H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 1.71-1.77 (2H, m), 2.35 (2H, brs), 2.99 (2H, brs), 4.68 (2H, s).

【0377】

(3) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-[4-(1, 1-ジメチル)エチル-5-ピペリジノチアゾール-2-イル]ベンズアミド

アルゴン雰囲気下、2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸 (Eur. J. Med. Chem. 31, 861-874 1996) (90.3 mg, 0.35 mmol)、チアゾール (80.7 mg, 0.34 mmol)、ピペリジン (0.1 mL)、テトラヒドロフラン (3 mL) の混合物にオキシ塩化リン (46 μL , 0.50 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) で精製して、標題化合物の粗生成物 (84.3 mg) を得た。

【0378】

(4) 5-ブロモ-N-[4-(1, 1-ジメチル)エチル-5-ピペリジノチ

アゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 204)
2-アセトキシ-5-ブロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-ピ
ペリジノチアゾール-2-イル]ベンズアミド (粗生成物, 84.3 mg) のエ
タノール (3 mL) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム溶液 (0.1 mL) を加え
、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 2 規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出し
た。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、
溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-
ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製して、標題化合物の白色粉末 (54.1
mg, 36.3%; 2 工程) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.41 (9H, s), 1.56 (2H, br
s), 1.67-1.74 (4H, m), 2.79 (4H, brs), 6.85
(1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.70 (2H, br).

【0379】

例 205: 化合物番号 205 の化合物の製造

原料として、モルホリンを用いて例 204 (2) ~ (4) と同様の操作を行い、
標題化合物を得た。

収率: 17.1%

(2) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-モルホリノチア
ゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.33 (9H, s), 2.76 (4H, br
s), 3.79 (4H, brs), 4.66 (2H, s).

(3) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-
5-モルホリノチアゾール-2-イル]ベンズアミド

粗生成物のまま次反応に用いた。

(4) 5-ブロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-モルホリノチ
アゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 205)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.24 (9H, s), 2.89 (4H, dd,
 $J=4.8, 4.2\text{ Hz}$), 3.83 (4H, dd, $J=4.5, 4.2\text{ Hz}$)

), 6.89 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J=9.0, 2.4$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.20 (2H, br).

【0380】

例206: 化合物番号206の化合物の製造

原料として、4-メチルピペラジンをを用いて例204(2)~(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 6.9%

(2) 2-アミノ-4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.25 (9H, s), 2.12 (2H, brs), 2.19 (3H, s), 2.57 (2H, brs), 2.72 (4H, brs), 6.51 (2H, s).

(3) 2-アセトキシ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド

粗生成物のまま次反応に用いた。

(4) 5-プロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド
(化合物番号206)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1.41 (9H, s), 2.55 (3H, s), 2.87 (4H, brs), 3.03 (4H, brs), 6.88 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=2.7$ Hz).

【0381】

例207: 化合物番号207の化合物の製造

原料として、4-フェニルピペラジンをを用いて例204(2)~(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 6.9%

(2) 2-アミノ-4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-フェニルピペ

ラジン-1-イル) チアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.34 (9H, s), 2.80 (2H, br s), 3.03 (4H, br s), 3.55 (2H, br s), 4.69 (2H, s), 6.88 (1H, t, $J=7.2$, 1.2 Hz), 6.95 (2H, dd, $J=9.0$, 1.2 Hz), 7.28 (2H, dd, $J=8.7$, 7.2 Hz).

(3) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド

粗生成物のまま次反応に用いた。

(4) 5-ブロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 207)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.39 (9H, s), 2.97 (4H, s), 3.30 (4H, s), 6.82 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 6.97 (2H, br s), 6.99 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7.58 (1H, br s), 8.05 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 11.69 (1H, br s), 11.82 (1H, br s).

【0382】

例 208 : 化合物番号 208 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 2-アミノ-4-フェニルチアゾールを用いて例 199 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 16.0%

mp 239°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.02 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.34 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.44 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=8.4$, 2.8 Hz), 7.67 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 11.88 (1H, br s), 12.05 (1H, br s).

【0383】

例209: 化合物番号209の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-酢酸 メチルエステルを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 32.1%

mp 288.5-229.5°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.66 (3H, s), 3.95 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.48 (2H, brt, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.56-7.61 (3H, m), 8.07 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.85 (1H, brs), 11.98 (1H, brs).

【0384】

例210: 化合物番号210の化合物の製造

2-[(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ]-4-フェニルチアゾール-5-酢酸 メチルエステル (化合物番号209; 75mg, 0.17mmol) のメタノール (5mL) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム (0.5mL, 1mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルで懸濁洗浄して、標題化合物の淡黄白色結晶 (56mg, 77.3%) を得た。

mp 284-286°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.84 (2H, s), 6.98 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.49 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.58-7.61 (3H, m), 8.07 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 12.25 (H, brs).

【0385】

例211: 化合物番号211の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4, 5-ジフェニルチアゾールを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た(2-アミノ-4, 5-ジフェニルチアゾール: Nihon Kagaku Zasshi, 1962, 83, 209. 参照)。

収率: 25.9%

mp 262-263°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7.02 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.34-7.47 (10H, m), 7.63 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.88 (1H, brs), 12.08 (1H, brs).

【0386】

例212: 化合物番号212の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-ベンジル-5-フェニルチアゾール例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た(2-アミノ-4-ベンジル-5-フェニルチアゾール: Chem. Pharm. Bull., 1962, 10, 376. 参照)。

収率: 28.1%

mp 198-200°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 4.08 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.15-7.22 (3H, m), 7.30 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.38-7.43 (1H, m), 7.47 (4H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 7.57 (1H, brd, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.98 (1H, brs).

【0387】

例213: 化合物番号213の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)チアゾールを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 33.2%

mp 250°C (dec.). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7.02 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.51 (5H, s), 7.63 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 12.38 (1H, brs).

【0388】

例 214: 化合物番号 214 の化合物の製造

原料として、1-フェニル-1, 3-ブタンジオンを用いて例 199 (1) ~ (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 8.9% (3工程)

(1) α -ブromo-1-フェニル-1, 3-ブタンジオン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.46 (3H, s), 5.62 (1H, s), 7.48-7.54 (2H, m), 7.64 (1H, tt, $J=7.5, 2.1\text{ Hz}$), 7.97-8.01 (2H, m).

(2) 2-アミノ-5-アセチル-4-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 2.18 (3H, s), 7.50-7.55 (2H, m), 7.59-7.68 (3H, m), 8.69 (2H, brs)

(3) 5-ブromo-N-[5-アセチル-4-フェニルチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 214)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 2.44 (3H, s), 6.99 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.55-7.71 (4H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 12.36 (2H, br).

【0389】

例 215: 化合物番号 215 の化合物の製造

原料として、1, 3-ジフェニル-1, 3-プロパンジオンを用いて例 199 (1) ~ (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 49.7%

(1) α -ブromo-1, 3-ジフェニル-1, 3-プロパンジオン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 6.55 (1H, s), 7.45-7.50 (4H, m), 7.61 (2H, tt, $J=7.2, 2.1\text{ Hz}$), 7.98-8.01 (4H, m).

(2) 2-アミノ-5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.04-7.18 (5H, m), 7.22-7.32 (3H, m), 7.35-7.38 (2H, m), 8.02 (2H, s).

(3) 5-ブロモ-N-[5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 215)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.03 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.17-7.30 (5H, m), 7.39-7.47 (3H, m), 7.57-7.60 (2H, m), 7.64 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.82 (1H, brs), 12.35 (1H, brs).

【0390】

例 216 : 化合物番号 216 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例 199 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 28.6%

mp 197-199°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.21 (3H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.20 (2H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.43-7.48 (3H, m), 7.63 (1H, dd, $J=8.2, 2.4\text{ Hz}$), 7.70-7.72 (2H, m), 8.04 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 12.33 (1H, brs).

【0391】

例 217 : 化合物番号 217 の化合物の製造

2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェニルチアゾール

ルー5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号 216) を用いて例 36 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 67.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.00 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.42-7.44 (3H, m), 7.62 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.70-7.72 (2H, m), 8.04 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 12.31 (1H, brs), 12.99 (1H, brs).

【0392】

例 218: 化合物番号 218 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例 199 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 69.4%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.22 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.43-7.47 (3H, m), 7.53 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.70-7.74 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 11.88 (1H, br), 12.29 (1H, brs).

【0393】

例 219: 化合物番号 219 の化合物の製造

原料として、ペンタフルオロベンゾイル酢酸を用いて例 199 (1) ~ (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 40.0% (3工程)

(1) α -ブromo-ペンタフルオロベンゾイル酢酸 エチルエステル
粗成生物のまま次反応に用いた。

(2) 2-アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル)チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.23 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.41 (2H, s).

(3) 2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル)チアゾール-5-カルボン酸 エチル (化合物番号219)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.20 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.51 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 11.92 (1H, br), 12.58 (1H, br).

【0394】

例220: 化合物番号220の化合物の製造

2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号217; 0.20g, 0.48mmol)、メチルアミン 40%メタノール溶液 (0.2ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物 (96.7mg, 0.72mmol)、WSC \cdot HCl (137.2mg, 0.72mmol)、テトラヒドロフラン (15mL)の混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2) で精製、ジクロロメタン/n-ヘキサンの混合物で結晶化して、標題化合物の白色粉末 (87.9mg, 42.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.70 (3H, d, $J=4.5\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.40-7.48 (3H, m), 7.63 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 7.68-7.71 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.16 (1H, t, $J=4.5\text{ Hz}$), 11.88 (1H, br), 12.15 (1H, brs).

【0395】

例221: 化合物番号221の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号217)、及びエチルアミンの70%水溶液を用いて例220と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 62.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.05 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.15-3.24 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.40-7.47 (3H, m), 7.63 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.69-7.72 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.20 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 11.84 (1H, br), 12.14 (1H, brs).

【0396】

例222: 化合物番号222の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸(化合物番号217)、及びイソプロピルアミンを用いて例220と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 23.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.07 (6H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.02 (1H, m), 7.02 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.40-7.52 (3H, m), 7.64 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.69-7.73 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 11.89 (1H, br), 12.14 (1H, brs).

【0397】

例223: 化合物番号223の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸(化合物番号217)、及び2-フェネチルアミンを用いて例220と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 62.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.78 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.43 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.19-7.24 (3H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.39-7.41 (3H, m), 7.61-7.65 (3H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.25 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 11.85 (1H, brs), 12.15 (1H, brs).

【0398】

例 224: 化合物番号 224 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例 199 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 88.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.32 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.33 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.63 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 12.64 (1H, br).

例 225: 化合物番号 225 の化合物の製造

原料として、4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸、及び 2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例 199 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た (4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸: *Tetrahedron*, 1997, 53, 11437. 参照)。

収率: 61.7%

mp 207-208°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.23 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.22 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.36 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.45-7.50 (5H, m), 7.69-7.76 (4H, m), 7.85 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.73 (1H, br s), 12.60 (1H, br s).

【0399】

例 226: 化合物番号 226 の化合物の製造

原料として、(4'-フルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボン酸及び 2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例 199 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た ((4'-フルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボン酸: *Tetrahedron*,

1997, 53, 11437. 参照)。

収率: 62.7%

mp 237-238°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.22 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.28 (2H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.44-7.45 (3H, m), 7.71-7.75 (4H, m), 7.81 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.67 (1H, brs), 12.58 (1H, brs).

【0400】

例227: 化合物番号227の化合物の製造

原料として、(2', 4'-ジフルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボン酸及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 45.6%

mp 206-207°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.22 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.22 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.21 (1H, td, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.38 (1H, ddd, $J=11.7, 9.3, 2.4\text{ Hz}$), 7.44-7.46 (3H, m), 7.60-7.75 (4H, m), 8.13-8.14 (1H, m), 11.86 (1H, brs), 12.46 (1H, brs).

【0401】

例228: 化合物番号228の化合物の製造

(1) [4'-(トリフルオロメチル)-4-ヒドロキシビフェニル]-3-カルボン酸

5-プロモサリチル酸 (500 mg, 2.30 mmol)、ジヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニルボラン (488 mg, 2.57 mmol)、酢酸パラジウム (10 mg, 0.040 mmol) 及び1 mol/L炭酸ナトリウム

ム水溶液 (7 mL) の混合物を 80℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、2 規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を、定法に従い、トリメチルシリルジアゾメタン及びメタノールによりメチルエステル化し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) で精製して、無色液体 (563 mg) を得た。この液体のメタノール (10 mL) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム (3 mL) を加え、60℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、2 規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を n-ヘキサン/ジクロルメタンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色結晶 (458 mg, 70.4%) を得た。

mp 185℃ (dec.) .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.09 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.90 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.80 (brs) .

【0402】

(2) 2- { [4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメチル) ビフェニル] - 3-カルボニル } アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号 228)

原料として、[4'-(トリフルオロメチル)-4-ヒドロキシビフェニル]-3-カルボン酸及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例 199 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 41.7%

mp 236-237℃.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.22 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.44-7.45 (3H, m), 7.72-7.74 (2H, m), 7.81 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.91 (1H, dd, $J=8.8$

, 2.4 Hz), 7.93 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 11.78 (1H, brs), 12.62 (1H, brs).

【0403】

例229: 化合物番号229の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-(1-ピロリル)安息香酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 55.0%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.22 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.22 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.26 (2H, t, $J=2.1$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.32 (2H, t, $J=2.1$ Hz), 7.43-7.47 (3H, m), 7.70-7.75 (3H, m), 8.09 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 11.58 (1H, brs), 12.55 (1H, brs).

【0404】

例230: 化合物番号230の化合物の製造

(1) 2-ヒドロキシ-5-(2-チエニル)安息香酸

5-ブromoサリチル酸(500mg, 2.30mmol)、の1, 2-ジメトキシエタン(5mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(80mg, 0.07mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。次いで、ジヒドロキシ-2-チエニルボラン(324mg, 2.53mmol)及び1mol/L炭酸ナトリウム水溶液(7mL)を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を、定法に従い、トリメチルシリルジアゾメタン及びメタノールによりメチルエステル化し、次いで、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1)で精製して、黄色液体(277mg)を得た。この液体のメタノール(5mL)溶液に、2規定水酸化ナトリウム(1.5mL)を加え、60℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、2規

定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン/ジクロルメタンで晶析して、標題化合物の白色結晶(58mg, 11.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.95(1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.09(1H, dd, $J=4.8, 3.6\text{ Hz}$), 7.37(1H, dd, $J=4.0, 1.2\text{ Hz}$), 7.45(1H, dd, $J=5.2, 1.2\text{ Hz}$), 7.74(1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 7.96(1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$).

【0405】

(2) 2-[2-ヒドロキシ-5-(2-チエニル)ベンゾイル]アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号230)

原料として、2-ヒドロキシ-5-(2-チエニル)安息香酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例199

(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 58.2%

mp 213-214°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.22(3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.1(2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.10(1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.12(1H, dd, $J=4.8, 3.6\text{ Hz}$), 7.44-7.46(4H, m), 7.50(1H, dd, $J=4.8, 1.2\text{ Hz}$), 7.71-7.74(2H, m), 7.79(1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.21(1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.78(1H, brs), 12.44(1H, brs).

【0406】

例231: 化合物番号231の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール

3', 5'-ビス(トリフルオロメチル)アセトフェノン(0.51g, 2.0mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド(753mg, 2mmol)を加え、室温で5時間攪拌した

。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣にエタノール (5 mL)、チオウレア (152 mg, 2 mmol) を加え、30分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製、n-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の薄黄白色結晶 (520.1 mg, 83.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 5.03 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.23 (2H, s) .

【0407】

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N- {4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] チアゾール-2-イル} ベンズアミド (化合物番号231)
5-クロロサリチル酸 (172.6 mg, 1 mmol)、2-アミノ-4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] チアゾール (312.2 mg, 1 mmol)、三塩化リン (44 μL , 0.5 mmol)、モノクロロベンゼン (5 mL) の混合物を4時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1 \rightarrow 2 : 1) で精製して、標題化合物の淡黄白色粉末 (109.8 mg, 23.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.08 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.07 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.60 (2H, s), 11.77 (1H, s), 12.23 (1H, s) .

【0408】

例232: 化合物番号232の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸 エチルエステルを用いて例3

と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 49.6%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.32 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.74 (4H, br), 2.63 (2H, br), 2.75 (2H, br), 4.30 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 12.23 (1H, s), 13.07 (1H, s).

【0409】

例233: 化合物番号233の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-アミノ-5-フェニルピラゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 9.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.98 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.01 (1H, s), 7.35 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.46 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 7.74-7.76 (2H, m), 8.19 (1H, s), 10.86 (1H, s), 12.09 (1H, s), 13.00 (1H, brs).

【0410】

例234: 化合物番号234の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4, 5-ジエチルオキサゾール

プロピオン (1.03 g, 8.87 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液に、シアナミド (0.75 g, 17.7 mmol)、ナトリウムエトキシド (1.21 g, 17.7 mmol) を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=9:1) で精製して、標題化合物の黄色アモルファス (369.2 mg, 29.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.04 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.06 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.20 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$),

), 2.43 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.15 (2H, s).

【0411】

(2) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-(4, 5-ジエチルオキサゾール-2-イル) ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸、及び2-アミノ-4, 5-ジエチルオキサゾールを用いて例5と同様の操作を行い、標題化合物を得た(2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸: Eur. J. Med. Chem., 1996, 31, 861. 参照)。

収率: 22.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.22 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.23 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.48 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.57 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.32 (1H, s), 11.40 (1H, br).

【0412】

(3) 5-ブロモ-N-(4, 5-ジエチルオキサゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号234)

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ-N-(4, 5-ジエチルオキサゾール-2-イル) ベンズアミドを用いて例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 70.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.26 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.52 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.60 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 11.35 (1H, br), 12.83 (1H, br).

【0413】

例235: 化合物番号235の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4, 5-ジフェニルオキ

サゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た（2-アミノ-4, 5-ジフェニルオキサゾール: Zh. Org. Khim., 1980, 16, 2185. 参照）。

収率: 32.6%

mp 188-189°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 6.98 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.40-7.49 (6H, m), 7.53-7.56 (2H, m), 7.59-7.63 (3H, m), 8.01 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.80 (2H, brs).

【0414】

例236: 化合物番号236の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4, 5-ビス (フラン-2-イル) オキサゾール
フロイン (0.50 g, 2.60 mmol) のエタノール (15 ml) 溶液に、
シアナミド (218.8 mg, 5.20 mmol)、ナトリウムエトキシド (530.8 mg, 7.80 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物
を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄
、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1→1:2) で精
製して、標題化合物の黒褐色結晶 (175.0 mg, 31.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.59 (1H, dd, $J=3.3, 2.1\text{ Hz}$), 6.62 (1H, dd, $J=3.3, 2.1\text{ Hz}$), 6.73 (1H, dd, $J=3.3, 0.6\text{ Hz}$), 6.80 (1H, dd, $J=3.3, 0.9\text{ Hz}$), 7.05 (2H, s), 7.75-7.76 (2H, m).

【0415】

(2) 5-ブromo-N-[4, 5-ビス (フラン-2-イル) オキサゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号236)

原料として、5-ブromoサリチル酸、及び2-アミノ-4, 5-ビス (フラン-2-イル) オキサゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 12.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.65 (1H, dd, $J=3.6, 1.8\text{ Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=3.6, 1.8\text{ Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=8, 7\text{ Hz}$), 6.92 (1H, dd, $J=3.6, 0.9\text{ Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=3.3\text{ Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=1.8, 0.9\text{ Hz}$), 7.84 (1H, dd, $J=1.8, 0.9\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 14.88 (2H, br).

【0416】

例237: 化合物番号237の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-N-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル] ベンズアミド

原料として、O-アセチルサリチル酸クロリド、及び2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾールを用いて例1と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 51.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.23 (3H, s), 7.32 (1H, dd, $J=8.0, 1, 2\text{ Hz}$), 7.45 (1H, td, $J=7.6, 1.2\text{ Hz}$), 7.69 (1H, td, $J=8.0, 2.0\text{ Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J=8.0, 2.0\text{ Hz}$); 13.75 (1H, brs).

【0417】

(2) 2-ヒドロキシ-N-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物番号237)

原料として、2-アセトキシ-N-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル] ベンズアミドを用いて例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 92.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.00 (1H, td, $J=8.0, 0.8\text{ Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.51 (1H, ddd, $J=8.4, 7.6, 2.0\text{ Hz}$), 7.92 (1H, dd, $J=8.0, 1.$

6 Hz), 12.16 (1H, br).

【0418】

例238: 化合物番号238の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 80.2%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.01 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

【0419】

例239: 化合物番号239の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノピリジンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 23.2%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.02 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.42 (1H, ddd, $J=9.0, 4.8, 0.6$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=8.7, 5.7$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.15 (1H, ddd, $J=8.4, 2.4, 1.5$ Hz), 8.35 (1H, dd, $J=7.8, 1.5$ Hz), 8.86 (1H, d, 2.4 Hz), 10.70 (1H, s).

【0420】

例240: 化合物番号240の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-アミノ-2-クロロピリジンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 12.2%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.04 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.21 (1H, dd

, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.74 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 10.62 (1H, s), 11.57 (1H, s).

【0421】

例241: 化合物番号241の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-6-クロロ-4-メトキシピリミジンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 2.2%、白色固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.86 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 11.08 (1H, s), 11.65 (1H, s).

【0422】

例242: 化合物番号242の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノキノリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 4.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.61 (1H, dt, $J=7.8, 1.2\text{ Hz}$), 7.70 (1H, dt, $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$), 7.98 (2H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.01 (1H, s), 8.82 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.80 (1H, s), 11.74 (1H, s).

【0423】

例243: 化合物番号243の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-6-ブロモピリジンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 12.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=8.7,$

2.7 Hz), 7.82 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 8.24 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 10.95 (1H, s), 11.97 (1H, s).

【0424】

例 244: 化合物番号 244 の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-5-クロロ-N-(ピリダジン-2-イル) ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-クロロサリチル酸、及び2-アミノピリダジンをを用いて例 204 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 19.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.42 (3H, s), 7.19 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 8.01 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.28 (1H, dd, $J=2.4, 1.8$ Hz), 8.42 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.09 (1H, s), 9.66 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

【0425】

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(ピリダジン-2-イル) ベンズアミド (化合物番号 244)

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ-N-(ピリダジン-2-イル) ベンズアミドを用いて例 2 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 72.6%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.09 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 7.96 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.44-8.47 (2H, m), 9.49 (1H, s), 10.99 (1H, s), 12.04 (1H, s).

【0426】

例 245: 化合物番号 245 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-ブロモピリミジンをを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 10.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.98 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.86 (2H, s), 11.09 (1H, s), 11.79 (1H, s).

【0427】

例246: 化合物番号246の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号217)、及びプロピルアミンを用いて例220と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 23.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.82 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.39-1.51 (2H, m), 3.13 (2H, q, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.40-7.48 (3H, m), 7.63 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.68-7.72 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.18 (1H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 11.87 (1H, brs), 12.14 (1H, brs).

【0428】

試験例1: NF- κ B活性化阻害測定

NF- κ B活性化阻害作用をHillらの方法(Hill C.S., et al., Cell, 73, 395-406(1993))を参考にして実施した。NF- κ B 結合配列 (TGGGGACTTCCGC) を5個連結(タンデムに)したオリゴヌクレオチドをホタルルシフェラーゼ遺伝子 (Luc) の上流に組み込んだプラスミド (pNF κ B-Luc Reporter Plasmid: STRATAGENE社製) をトランスフェクション試薬 (Effectene, QIAGEN社製) を用いてヒト肝癌由来細胞株 HepG2にQIAGEN社のプロトコールに従いトランスフェクトして、6~24時間培養した。その後、被検化合物の存在下又は非存在下で、TNF- α (40 ng/ml)を加えて4時間培養した後、細胞内のルシフェラーゼ活性をピッカジーンLT (東洋インキ社製) 及び化学発光測定装置、(SPECTRAFLUORPLUS、TECAN社製) を用いて測定した。被検化合物非存在下におけるルシフ

エラーゼ活性値に対しての比率で阻害率を求めた。被検化合物10 μ g/ml及び1 μ g/ml存在下におけるNF- κ B活性阻害率を下記の表に示す。

【0429】

【表1】

化合物番号	NF- κ B活性化阻害率 (%)	
	薬物濃度10 μ g/mL	薬物濃度1 μ g/mL
1	97.1	90.9
2	95.6	93.3
3	94.3	81.5
4	97.5	95.7
5	99.2	96.5
6	98.6	94.9
7	85.4	86.6
8	99.2	92.0
9	99.6	92.2
10	99.4	95.8
11	98.3	92.9
12	99.2	86.3
13	96.0	76.8
14	98.3	94.7
15	99.2	94.5
16	99.4	42.7
17	99.1	74.9
18	98.5	59.7
19	96.9	95.5
20	94.9	91.1

【0430】

【表 2】

21	90. 1	53. 3
22	97. 1	83. 9
23	96. 8	91. 8
24	98. 3	92. 3
25	99. 6	96. 4
26	95. 4	93. 3
27	97. 9	93. 8
28	97. 8	79. 5
29	92. 9	81. 7
30	95. 3	82. 1
32	99. 0	90. 4
33	97. 0	30. 7
34	98. 7	90. 7
35	96. 4	88. 2
37	94. 5	N.T.
38	87. 1	16. 0
39	82. 2	23. 7
40	96. 0	44. 9
41	95. 9	42. 2
42	98. 1	84. 4
44	67. 5	N.T.
45	63. 4	N.T.
46	88. 4	20. 5
47	97. 2	51. 8
48	98. 7	96. 2
49	89. 1	19. 4
50	96. 0	69. 9
51	98. 2	90. 5

【0431】

【表 3】

5 2	9 7 . 3	9 6 . 4
5 3	9 4 . 5	9 3 . 3
5 4	8 6 . 5	N.T.
5 5	8 8 . 6	1 0 . 8
5 6	9 5 . 1	8 9 . 4
5 7	9 1 . 9	N.T.
5 8	9 5 . 0	8 8 . 2
5 9	9 4 . 7	4 1 . 9
6 0	9 9 . 1	9 4 . 0
6 1	9 7 . 2	9 5 . 1
6 2	8 6 . 9	3 7 . 0
6 3	8 5 . 0	8 5 . 4
6 4	9 4 . 1	8 4 . 9
6 5	8 9 . 8	8 3 . 3
7 1	9 5 . 0	8 9 . 6
7 2	9 5 . 0	9 4 . 6
7 3	9 7 . 9	9 3 . 1
7 4	9 7 . 5	6 4 . 0
7 5	8 2 . 2	5 8 . 1
8 0	7 3 . 0	4 6 . 3
8 1	9 6 . 3	9 5 . 0
8 2	9 6 . 8	9 4 . 0
8 3	9 8 . 3	9 5 . 7
8 4	9 6 . 6	9 2 . 6
8 5	9 8 . 9	9 4 . 7
8 6	9 8 . 7	9 6 . 7°
8 7	9 5 . 9	9 3 . 1
8 8	9 7 . 1	9 4 . 8

【0432】

【表4】

89	97.4	96.7
90	94.1	88.9
91	96.7	86.3
92	97.9	93.8
93	97.2	84.5
94	93.4	76.6
95	98.5	91.8
96	99.1	94.6
97	97.8	95.8
98	86.4	81.8
99	98.0	54.3
100	95.1	85.6
101	82.0	17.7
102	98.3	89.3
104	99.2	97.2
105	97.5	94.6
106	92.1	92.3
107	96.2	94.9
108	88.4	41.5
110	98.7	96.5
111	99.7	96.5
112	95.7	96.5
113	96.2	90.5
114	98.2	91.8
115	98.4	90.7
116	97.3	90.0
117	92.6	92.8
118	99.5	95.0

【0433】

【表5】

119	86.9	85.4
120	97.5	88.6
121	95.5	92.9
122	96.9	95.1
123	96.8	91.8
124	97.0	94.2
125	96.8	84.5
126	92.8	77.1
127	97.1	85.4
128	95.1	91.4
129	71.8	N.T.
130	70.6	N.T.
131	88.7	49.1
133	95.6	91.0
134	96.3	89.1
135	99.2	86.2
136	99.4	91.0
137	92.6	86.3
138	98.1	89.6
139	94.7	90.8
140	82.0	70.9
141	97.9	82.4
142	95.7	32.4
143	96.8	38.3
144	56.4	N.T.
146	98.5	91.2
147	91.0	38.9
149	87.1	37.4

【0434】

【表 6】

151	98.2	85.8
152	95.3	35.1
153	97.1	88.3
154	93.3	83.0
155	90.2	11.2
156	95.7	93.8
157	98.8	52.6
158	96.8	52.4
160	96.5	69.6
161	97.6	94.2
162	97.9	93.8
163	97.4	92.1
164	98.3	97.6
165	99.4	95.9
166	96.4	94.1
167	98.7	76.4
168	97.8	46.7
169	95.9	31.6
171	98.1	90.6
172	96.4	93.7
173	98.3	86.4
174	89.6	N.T.
176	99.5	96.0
177	99.4	87.8
178	89.7	N.T.
179	93.4	92.5
180	93.7	90.7
181	95.1	N.T.

【0435】

【表7】

182	90. 2	85. 3
183	86. 8	N.T.
184	63. 8	53. 6
185	95. 2	88. 4
186	98. 7	96. 5
187	94. 4	85. 3
188	92. 4	92. 6
189	93. 8	20. 0
190	69. 7	N.T.
191	67. 2	N.T.
192	94. 4	83. 6
193	82. 0	N.T.
194	71. 7	N.T.
195	98. 1	90. 5
196	87. 6	28. 8
197	96. 1	70. 1
198	88. 7	46. 1
199	98. 4	96. 4
200	97. 7	95. 0
201	97. 5	86. 8
202	92. 4	84. 5
204	97. 8	93. 6
205	96. 8	87. 8
206	89. 6	36. 3
207	95. 9	92. 5
208	78. 8	N.T.
210	72. 1	N.T.
211	67. 0	N.T.

【0436】

【表 8】

212	95.0	79.7
213	89.4	85.1
214	95.9	70.2
215	97.3	90.7
216	82.8	55.8
218	94.2	80.7
219	96.0	82.2
220	58.6	50.8
221	84.0	51.9
222	91.3	49.6
223	60.4	33.3
224	96.5	87.6
225	78.6	34.6
226	85.8	45.0
227	90.3	31.8
228	90.0	66.9
229	90.1	74.0
230	84.8	40.8
231	94.5	95.9
232	85.4	88.2
233	84.7	26.6
234	63.1	29.1
235	81.8	N.T.
236	56.0	21.4
237	81.9	N.T.
238	90.3	26.1
240	92.3	14.3
241	78.9	25.5

【0437】

【表9】

242	85.7	N.T.
243	95.1	84.2

N.T. 試験せず

【0438】

試験例2: TNF α 刺激によるAP-1活性化阻害測定

AP-1 結合配列 (TGACTAA) を7個連結(タンデムに)したオリゴヌクレオチドをホタルルシフェラーゼ遺伝子 (Luc) の上流に組み込んだプラスミド (pAP-1-Luc Reporter Plasmid: STRATAGENE社製) をトランスフェクション試薬 (Effectene、QIAGEN社製) を用いてヒト子宮ガン由来細胞株 HeLa にQIAGEN社のプロトコールに従いトランスフェクトして、6~24時間培養した。その後、被験化合物の存在下又は非存在下で、TNF- α (40 ng/ml) を加えて4時間培養した後、細胞内のルシフェラーゼ活性をピッカジーンLT (東洋インキ社製) 及び化学発光測定装置、(SPECTRAFLUORPLUS、TECAN社製) を用いて測定した。被験化合物非存在下におけるルシフェラーゼ活性値に対しての比率で阻害率を求めた。被験化合物10 μ g/ml及び1 μ g/ml存在下におけるNF- κ B活性阻害率を下記の表に示す。

【0439】

【表 10】

化合物番号	AP-1 活性化阻害率 (%)	
	薬物濃度 10 μ g/mL	薬物濃度 1 μ g/mL
4	89.1	42.4
6	91.2	48.4
7	82.4	25.4
19	33.9	NT
22	44.1	NT
23	60.9	18.1
29	51.5	NT
75	56.7	33.3
124	67.7	NT
125	74.8	22.7
126	83.8	39.3
127	75.4	NT
187	49.9	NT
211	29.7	NT
217	55.3	21.7
225	33.5	NT

NT : 試験せず

【0440】

試験例 3 : ラット海馬へのヒト β アミロイド注入によるアルツハイマーモデル動物を使った記憶形成不全抑制効果の測定

マイクロインジェクション法により、ラット海馬の数箇所ヒト β アミロイド (A β) の A β 1-40 と A β 1-43 の 1 : 1 混合物の注入を 7 日間連続で行い、8 日目にウレタン麻酔下で、双極刺激電極を貫通路 (Perforant Path way) に、記録用電極を海馬歯状回分子層に固定した。刺激電極からは約 14-20 mV のテストパルスにより、モノシナプティックな反応を探し、テスト刺激及びテタヌス刺激により長期増強反応 (Long-term Potentiation, LTP: 神経生理学的記憶モ

デル現象)を比較し、アルツハイマー病で問題となる記憶形成不全の有無を検証した。コントロール群は生理的食塩水、投与群は被験化合物投与群 (30 mg/kg) を、 β アミロイド注入開始3日前より1日一回腹腔内投与し、LTPの比較を行った。結果を図1に示す。

【0441】

試験例4: てんかんモデルラットを用いたてんかん発作誘発抑制試験

自発性大発作てんかんラットである野田てんかんラット (NER) に、生理食塩水を0.5 ml (コントロール群) 又は被験化合物30mg/kg (投与群) を1日1回2週間腹腔内投与した。その後、ウレタン麻酔下刺激電極を貫通路に固定、記録電極海馬歯状回分子層に固定し、2つの連続した刺激電位 (ペアードパルス) による誘発反応を比較した。この結果、コントロール群では刺激後にてんかんに見られるような継続的な棘波を記録したが、投与群では棘波は見られるものの、コントロール群のような継続した波形は観察されなかった。この結果は、本発明の医薬がてんかんの予防及び/又は治療に有用であることを示している。

【0442】

【発明の効果】

本発明の医薬はAP-1及びNF- κ Bの活性化を同時に抑制する作用を有しており、該作用に基づいてアルツハイマー症及びてんかんの予防及び/又は治療に高い有効性を発揮できる。

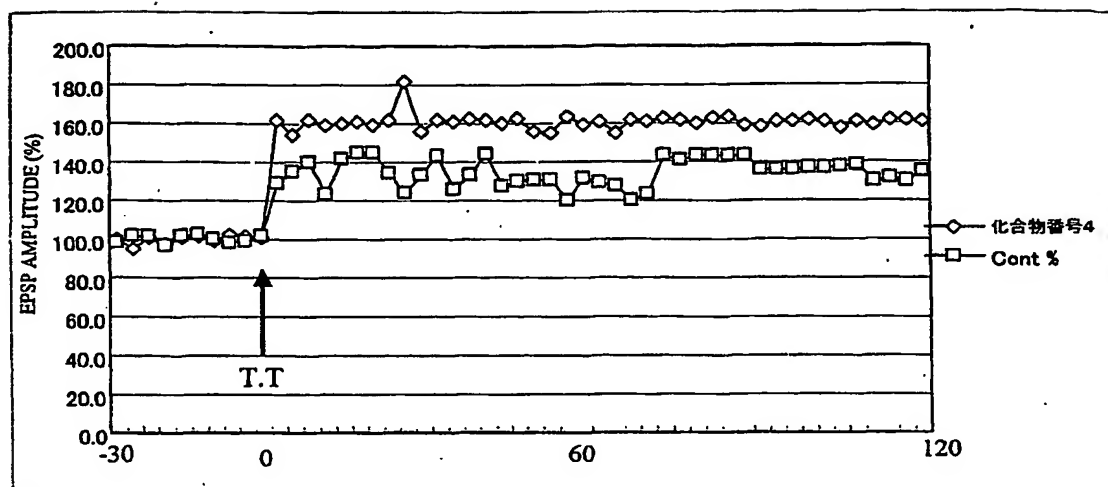
【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の医薬 (化合物番号4) のアルツハイマーモデル動物における記憶形成不全抑制作用を示した図である。

【書類名】

図面

【図 1】



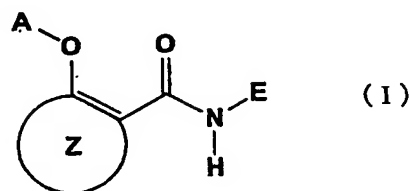
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 アルツハイマー症及びてんかんの予防及び／又は治療のための医薬を提供する。

【解決手段】 下記一般式 (I) :

【化 1】



(式中、Aは水素原子又はアセチル基を表し、Eは2, 5-ジ置換若しくは3, 5-ジ置換基フェニル基、又は単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基 (該ヘテロアリール基が①式 (I) 中の-C(=O)NH-基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基である場合を除く) を表し、環Zは置換基を有していてもよいアレーン又はヘテロアレーンを表す) で表される化合物又はその塩を有効成分として含む、アルツハイマー症及びてんかんの予防及び／又は治療のための医薬。

【選択図】 なし

特願 2002-169640

出願人履歴情報

識別番号

[597051148]

1. 変更年月日

1997年 4月11日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4F

氏 名

株式会社医薬分子設計研究所

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☒ OTHER: poor copies

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.